

# ОСНОВЫ Кардиологии

*Принципы и Практика*

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ

---

Под редакцией

ПРОФ. КЛИВА РОЗЕНДОРФФА



 HUMANA PRESS

МЕДИЦИНА  
СВІТУА

# **О**СНОВЫ КАРДИОЛОГИИ

# ОСНОВЫ кардиологии

## ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА

---

**ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ**

*Под редакцией*

**проф. Клива Розендорффа**

*Professor of Medicine, Zena and Michael A. Wiener*

*Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine,*

*New York, NY, and Veterans Affairs Medical Center, Bronx, NY*

Научный редактор русского издания

проф. Олег Жаринов

This edition of "Essential Cardiology. Principles and practice" 2e by Clive Rosendorff is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA

 **HUMANA PRESS**  
TOWANA, NEW JERSEY

Львів  
Медицина світу  
2007



# Essential Cardiology

*PRINCIPLES AND PRACTICE*

---

SECOND EDITION

*Edited by*

**CLIVE ROSENDORFF, MD, PhD, FRCP**

*Professor of Medicine, Zena and Michael A. Wiener  
Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine,  
New York, NY, and Veterans Affairs Medical Center, Bronx, NY*



**HUMANA PRESS**  
TOTOWA, NEW JERSEY

© 2005 Humana Press Inc.  
999 Riverview Drive, Suite 208  
Totowa, New Jersey 07512

[www.humanapress.com](http://www.humanapress.com)

All rights reserved. No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, microfilming, recording, or otherwise without written permission from the Publisher.


The content and opinions expressed in this book are the sole work of the authors and editors, who have warranted due diligence in the creation and issuance of their work. The publisher, editors, and authors are not responsible for errors or omissions or for any consequences arising from the information or opinions presented in this book and make no warranty, express or implied, with respect to its contents.

Due diligence has been taken by the publishers, editors, and authors of this book to assure the accuracy of the information published and to describe generally accepted practices. The contributors herein have carefully checked to ensure that the drug selections and dosages set forth in this text are accurate and in accord with the standards accepted at the time of publication. Notwithstanding, as new research, changes in government regulations, and knowledge from clinical experience relating to drug therapy and drug reactions constantly occurs, the reader is advised to check the product information provided by the manufacturer of each drug for any change in dosages or for additional warnings and contraindications. This is of utmost importance when the recommended drug herein is a new or infrequently used drug. It is the responsibility of the treating physician to determine dosages and treatment strategies for individual patients. Further it is the responsibility of the health care provider to ascertain the Food and Drug Administration status of each drug or device used in their clinical practice. The publisher, editors, and authors are not responsible for errors or omissions or for any consequences from the application of the information presented in this book and make no warranty, express or implied, with respect to the contents in this publication.

Cover design by Patricia F. Cleary

Cover illustration by Colin Richards. Used with permission of the artist.

For additional copies, pricing for bulk purchases, and/or information about other Humana titles, contact Humana at the above address or at any of the following numbers: Tel.: 973-256-1699; Fax: 973-256-8341; E-mail: [orders@humanapr.com](mailto:orders@humanapr.com); or visit our Website: [www.humanapress.com](http://www.humanapress.com)

This publication is printed on acid-free paper. 

ANSI Z39.48-1984 (American National Standards Institute) Permanence of Paper for Printed Library Materials.

**Photocopy Authorization Policy:**

Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Humana Press Inc., provided that the base fee of US \$30.00 is paid directly to the Copyright Clearance Center at 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. For those organizations that have been granted a photocopy license from the CCC, a separate system of payment has been arranged and is acceptable to Humana Press Inc. The fee code for users of the Transactional Reporting Service is: [1-58829-370-X/05 \$30.00].

Printed in the United States of America. 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

eISBN 1-59259-918-4

**Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**

Essential cardiology : principles and practice / edited by Clive Rosendorff.-- 2nd ed.

p. ; cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 1-58829-370-X (alk. paper)

1. Heart--Diseases. 2. Cardiology.

[DNLM: 1. Cardiovascular Diseases--Outlines. 2. Cardiovascular

Physiology--Outlines. WG 18.2 E78 2005] I. Rosendorff, Clive.

RC681.E85 2005

616.1'2--dc22

УДК 616-1'2

P64

Основ кардиологии. Принципы и практика (2-е издание) / Под ред. проф. Клива Розендорффа — Львов: Медицина світу, 2007. 1060 с., ил.

ISBN 966-8461-44-4

2005006266 © 2005, Humana Press Inc.

© 2007, Медицина світу

# ПРЕДИСЛОВИЕ НАУЧНОГО РЕДАКТОРА РУССКОГО ИЗДАНИЯ

---

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Предлагаемую Вашему вниманию книгу, несомненно, можно охарактеризовать как полноценное современное руководство по кардиологии. Впервые в русскоязычном пространстве появляется фундаментальный по своему содержанию и в то же время компактный по объему учебник. Книга не ограничивается традиционными для подобных публикаций сведениями по диагностике и лечению наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, обобщенными на основе достижений доказательной медицины и действующих стандартов. Пристальное внимание уделено крайне важным для подготовки современного специалиста фундаментальным сведениям по патофизиологии болезней сердца и сосудов, применению методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики в кардиологии. Во многих разделах рассматриваются недостаточно освещаемые в специализированной периодике вопросы ведения больных с врожденными и приобретенными пороками сердца, сопутствующими заболеваниями, принципы профилактической кардиологии, редкие болезни сердца, патология периферических сосудов.

Думаю, что руководство Клива Розендорфа будет ценным подспорьем для самостоятельной подготовки врачей с различным исходным уровнем знаний. Прежде всего, появление крайне необходимого, современного учебника рассматриваю как долгожданное событие для системы последиplomного образования кардиологов. В то же время следует отметить глубину изложения базисных сведений авторами учебника, каждый из которых является безусловным лидером в своей области, опору на наиболее современные научные материалы. Эти факторы определяют пользу книги как новой точки отсчета в кардиологическом информационном поле для опытных клиницистов, а также для тех, кто занимается научными исследованиями.

Перевод объемного руководства на русский язык был, скажу откровенно, непростой задачей. Молодые врачи-кардиологи, выполнявшие ее, проявили не только доскональную языковую подготовку, навыки перевода, но и высокий уровень профессиональных знаний. Это позволило им адаптировать самый сложный материал и в некоторых случаях, сделать его, я считаю, более доступным для восприятия, чем оригинальный вариант книги. Отдельно хочу отметить роль координатора издания Владимира Павлюка. Благодаря его настойчивости и удивительной работоспособности перевод книги на русский язык опубликован меньше чем через два года после ее появления в Соединенных Штатах.

*Профессор О. Жаринов,  
кафедра кардиологии и функциональной диагностики  
Национальной медицинской академии последиplomного  
образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев*

# ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Это второе издание отражает очень быстрый прогресс, произошедший в нашем понимании и подходах к лечению сердечно-сосудистых заболеваний с момента публикации первого издания (2001 год). Был проведен пересмотр всех разделов. В данном издании имеются две новые главы по острым коронарным синдромам, отражающие современную классификацию: одна — по нестабильной стенокардии и инфаркту миокарда без элевации сегмента ST, а вторая — по инфаркту миокарда с элевацией сегмента ST. В других аспектах формат первого издания сохранен и включает разделы по эпидемиологии, функциональным аспектам сердечно-сосудистой системы, обследованию пациента, нарушениям ритма и проводимости, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, клапанным заболеваниям сердца, гипертензии и другим состояниям, поражающим сердце. Я также чрезмерно счастлив пригласить докторов Arnold M. Katz, Martin M. Goldman, David Benditt, Edward K. Kasper и Roger J. Hajjar как новых авторов.

Также хотелось бы поблагодарить Pedro Perez за его великолепный вклад в оформление книги, моих ассистентов Maria Anthony и Anitra Collins, Paul Dolgert, John Morgan, Patricia Clearly и Donna Niethе, а также отделы издательства Humana Press, отвечающие за редакцию, изготовление и композицию, за их тяжелую и отверженную работу.

*Clive Rosendorff, MD, PhD, FRCP*

# ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

---

Большая книга, как сказал Каллимахус, поэт Александра, является большим злом. Не всегда. Имеются некоторые превосходные, очень большие энциклопедии по кардиологии, являющиеся великолепным справочным источником. Имеется также большое количество небольших книг по кардиологии, «учебников» или «справочников», которые служат совсем другой цели, а именно, подытожить, дать перечень или упростить. Эта книга предназначена, чтобы заполнить существенную нишу между двумя крайностями. Данное руководство является одновременно солидным (фундаментальным) и читабельным, компактным, но достаточно всесторонним. Оно представляет разумное сочетание молекулярных, клеточных и физиологических концепций, соответствующих современной клинической практике.

Кратко о названии книги. Слово «основы» используется здесь не в смысле незаменимости или характеристики того, что абсолютно необходимо при всех обстоятельствах. Данное руководство предлагает намного больше, чем нужно врачу общей практики для обеспечения оптимального уровня помощи больным, особенно, если у него имеется легкий доступ к консультанту-кардиологу. Наоборот, это слово используется для обозначения сути, или фундаментальных основ механизмов и практики кардиологии. Подназвание «Принципы и практика» подтверждает идею, что теория без практического контекста может приносить академическое удовлетворение, но при этом отсутствует полезность, а практика без теории — это ремесленничество. Хорошие врачи понимают базисные научные основы того, что они совершают со своими пациентами, а великие врачи, как исследователи и учителя, обнаруживают новые связи между базисной наукой и клинической медициной.

Мне посчастливилось собрать команду великих докторов, являющихся превосходными врачами и учеными, большинство из которых признаны на международном уровне как лидеры в своей области. Эта команда представляет собой выверенное сочетание гениальности и опыта. Однако, прежде всего, каждый из них пишет с авторитетом несомненного эксперта в своей области. Каждого автора попросили написать современный обзор в соответствующей области, но на уровне, понятном как некардиологам, так и кардиологам, а также студентам-медикам, резидентам внутренней медицины, врачам общей практики и интернам, специализирующимся в кардиологии. Я считаю, что все они великолепно справились с этой задачей, и я знаю, что все они очень гордятся тем, что приняли участие в качестве авторов данного, первого руководства по кардиологии в новом тысячелетии. Я чрезвычайно признателен всем им за ту тщательность и энтузиазм, с которыми они выполнили эту задачу.

То, как составлена книга, в большой мере отражает ключевые проблемы, касающиеся кардиологов и других интернистов в настоящее время; я не сомневаюсь, что область кардиологии будет и далее развиваться и изменяться со временем, так что многие виды диагностики и лечения, описанные здесь, будут занимать все более важное значение (например генная терапия), тогда как значение других может уменьшаться или они могут даже исчезнуть. Именно для этой цели предназначены второе и последующие издания книги.

*Clive Rosendorff, MD, PhD, FRCP*



# СОДЕРЖАНИЕ

---

Предисловие научного редактора русского издания .....	VII
Предисловие .....	VIII
Предисловие к первому изданию .....	IX
Содержание .....	XI
Авторы разделов .....	XV

## Часть I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1. Многофакторная оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. <i>William B. Kannel, MD, MPH</i> (Перевод доц., к. мед. н. Ю. Матвиенко) .....	3
---	---

## Часть II. ФУНКЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

2. Молекулярные и клеточные основы сократимости миокарда <i>Arnold M. Katz, MD, DMed (Hon)</i> (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) .....	25
3. Функция желудочков сердца <i>Lionel H. Opie, MD, DPhil</i> (Перевод к. мед. н. С. Поташова) .....	45
4. Функция сосудов <i>Clive Rosendorff, MD, PhD</i> (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) .....	69
5. Тромбоз <i>Yale Nemerson, MD и Mark B. Taubman, MD</i> (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) .....	97

## Часть III. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

6. Анамнез и симптомы болезней сердца <i>H. J. C. Swan, MD, PhD</i> (Перевод доц., к. мед. н. Ю. Матвиенко) .....	107
7. Физикальное исследование сердца и циркуляторного русла <i>Jonathan Abrams, MD</i> (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) .....	121
8. Электрокардиография <i>Tara L. DiMino, MD, Alexander Ivanov, MD, James F. Burke, MD, Peter R. Kowey, MD</i> (Перевод проф., д. мед. н. О. Жаринова) .....	143
9. Эхокардиография <i>Daniel G. Blanchard, MD и Anthony N. DeMaria, MD</i> (Перевод доц., к. мед. н. Н. Орищин) .....	169
10. Проба с физической нагрузкой <i>Gregory Engel, MD и Victor Froelicher, MD</i> (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) .....	203

11. Рентгенологическое исследование сердца  
*Gautham P. Reddy, MD, MPH, Robert M. Steiner, MD*  
(Перевод к. мед. н. В. Павлюка) ..... 223
12. Катетеризация сердца и коронарная ангиография  
*Mark J. Ricciardi, MD, Nirat Beohar, MD и Charles J. Davidson, MD*  
(Перевод Л. Сорохтей) ..... 237
13. Радионуклидная визуализация при сердечно-сосудистых заболеваниях  
*Diwakar Jain, MD и Barry L. Zaret, MD*  
(Перевод к. мед. н. В. Павлюка) ..... 267
14. Магнитно-резонансная и рентген-компьютерная томографии  
при исследовании сердечно-сосудистой системы  
*Gerald M. Pohost, MD, Radha J. Sarma, MD, Patrick M. Colletti, MD,*  
*Mark Doyle, PhD*  
(Перевод П. Поваляшко) ..... 295
15. Выбор оптимальной методики визуализации  
*Jonathan E. E. Fisher, MD и Martin E. Goldman, MD*  
(Перевод доц., к. мед. н. Н. Орицин) ..... 325

#### **Часть IV. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ**

16. Электрофизиология аритмий сердца  
*Sei Iwai, MD, Steven M. Markowitz, MD, Suneet Mittal, MD,*  
*Kenneth M. Stein, MD, Bruce B. Lerman, MD*  
(Перевод проф., д. мед. н. О. Жаринова) ..... 345
17. Лечение аритмий сердца  
*Davendra Mehta, MD, PhD*  
(Перевод проф., д. мед. н. О. Жаринова) ..... 367
18. Синкопе  
*Fei Lü, MD, Scott Sakaguchi, MD, и David G. Benditt, MD*  
(Перевод проф., д. мед. н. О. Жаринова) ..... 397

#### **Часть V. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

19. Патопфизиология сердечной недостаточности  
*Mark Scoote, MB BS, BSc, Ian F. Purcell, MD и Philip A. Poole-Wilson, MD*  
(Перевод к. мед. н. В. Павлюка) ..... 419
20. Лечение застойной сердечной недостаточности  
*Stephen S. Gottlieb, MD*  
(Перевод Н. Войцеховской) ..... 447

#### **Часть VI. ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА**

21. Врожденные пороки сердца  
*Julien I. E. Hoffman, MD*  
(Перевод Л. Богуты) ..... 473

#### **Часть VII. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

22. Патогенез атеросклероза  
*Prediman K. Shah, MD*  
(Перевод к. мед. н. В. Павлюка) ..... 499

23. Факторы риска, включая гиперлипидемии.  
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний  
*Antonio M. Gotto, Jr., MD, DPhil* и *John Farmer, MD*  
(Перевод *Р. Шияна*) ..... 511
24. Коронарный кровоток и ишемия миокарда  
*Robert J. Henning, MD* и *Ray A. Olsson, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 535
25. Стабильная стенокардия  
*Satya Reddy Atmakuri, MD, Michael H. Gollob, MD* и *Neal S. Kleiman, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 551
26. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без элевации  
сегмента ST (острые коронарные синдромы)  
*Satya Reddy Atmakuri, MD* и *Neal S. Kleiman, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 579
27. Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST  
*Rajat Deo, MD, Christopher P. Cannon, MD, James A. de Lemos, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 601
28. Сердечно-легочная реанимация  
*Joseph P. Ornato, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 643
29. Реабилитация после острого инфаркта миокарда  
*Fredric J. Pashkow, MD*  
(Перевод *Л. Юхимив*) ..... 657

#### **Часть VIII. ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА**

30. Ревматическая лихорадка и заболевания клапанов сердца  
*Edmund A. W. Brice, MB ChB, PhD* и *Patrick J. Commerford, MB ChB*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 673
31. Инфекционный эндокардит  
*Adolf W. Karchmer, MD*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 699

#### **Часть IX. ГИПЕРТЕНЗИЯ**

32. Гипертензия. Механизмы заболевания и диагностика  
*Clive Rosendorff, MD, PhD*  
(Перевод доц., к. мед. н. *Ю. Матвиенко*) ..... 735
33. Лечение гипертензии  
*Norman M. Kaplan, MD*  
(Перевод доц., к. мед. н. *Ю. Матвиенко*) ..... 761

#### **Часть X. ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ, ПОРАЖАЮЩИЕ СЕРДЦЕ**

34. Кардиомиопатии и миокардит  
*Edward K. Kasper, MD*  
(Перевод *Л. Поваляшко*) ..... 793
35. Заболевания перикарда  
*David H. Spodick, MD, DSc*  
(Перевод к. мед. н. *В. Павлюка*) ..... 807

36. Заболевания легочных сосудов  
*Dermot O'Callaghan, MD* и *Sean P. Gaine, MD, PhD*  
 (Перевод к. мед. н. В. Павлюка) ..... 817
37. Заболевания аорты  
*Eric M. Isselbacher, MD*  
 (Перевод Д. Тимчук) ..... 843

### Часть XI. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

38. Беременность и сердечно-сосудистые заболевания  
*Samuel C. B. Siu, MD, SM* и *Jack M. Colman, MD*  
 (Перевод к. мед. н. Р. Коморовского) ..... 857
39. Заболевания сердца у лиц пожилого возраста  
*Michael W. Rich, MD*  
 (Перевод доц., к. мед. н. Ю. Матвиенко) ..... 875
40. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с заболеваниями почек  
*Richard A. Preston, MD, MBA, Simon Chakko, MD* и *Murray Epstein, MD*  
 (Перевод к. мед. н. Р. Коморовского) ..... 903
41. Оценка возможности некардиальных хирургических вмешательств  
 у пациентов с болезнями сердца  
*Joseph Savino, MD* и *Lee A. Fleisher, MD*  
 (Перевод к. мед. н. Р. Коморовского) ..... 929
42. Генные и клеточные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний  
*Eddy Kizana, MD BS, Federica del Monte, MD, PhD,*  
*Sian E. Harding, PhD* и *Roger J. Hajjar, MD*  
 (Перевод доц., к. мед. н. Ю. Матвиенко) ..... 949
43. Профилактическая кардиология  
*Michael Miller, MD*  
 (Перевод доц., к. мед. н. Ю. Матвиенко) ..... 985
44. Заболевания периферических артерий  
*James J. Jang, MD* и *Jonathan L. Halperin, MD*  
 (Перевод О. Шимечко) ..... 1009

# АВТОРЫ РАЗДЕЛОВ

---

- JONATHAN ABRAMS, MD • *Interim Section Chief of Cardiology, Professor of Medicine, University of New Mexico, School of Medicine, Albuquerque, NM*
- SATYA REDDY ATMAKURI, MD • *Cardiology Fellow, The Methodist DeBakey Heart Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX*
- DAVID G. BENDITT, MD • *Professor of Medicine, Cardiovascular Division, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN*
- NIRAT BEOHAR, MD • *Assistant Professor of Medicine, Northwestern Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Northwestern University, Chicago, IL*
- ROBERT W. W. BIEDERMAN, MD, FACC • *Director Cardiac MRI, Allegheny General Hospital; Assistant Professor of Medicine, Drexel College of Medicine, Pittsburgh, PA*
- DANIEL G. BLANCHARD, MD, FACC • *Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, and UCSD Medical Center; Director, Cardiology Fellowship Program and Chief of Clinical Cardiology, UCSD Thornton Hospital, San Diego, CA*
- EDMUND A. W. BRICE, MB ChB, PhD, FCP (SA) • *Senior Lecturer, Department of Medicine, University of Stellenbosch; Cardiologist, Tygerberg Academic Hospital, Cape Town, South Africa*
- JAMES F. BURKE, MD, FACC • *Clinical Assistant Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia; Director, Cardiovascular Disease Fellowship Program, The Lankenau Hospital, Wynnewood, PA*
- CHRISTOPHER P. CANNON, MD • *Associate Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*
- SIMON CHAKKO, MD, FACP, FACC • *Chief, Cardiology Section, Miami Veterans Affairs Medical Center; Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, FL*
- PATRICK M. COLLETTI, MD • *Professor of Radiology, University of Southern California, Keck School of Medicine; Chief of MRI, USC Imaging Science Center, Los Angeles, CA*
- JACK M. COLMAN, MD, FRCPC, FACC • *Staff Cardiologist, University Health Network and Mount Sinai Hospitals; Staff Cardiologist, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults; Associate Professor (Medicine), University of Toronto, Toronto, Canada*
- PATRICK J. COMMERFORD, MB ChB, FCP (SA) • *Professor and Head of the Division of Cardiology, University of Cape Town; New Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa*
- CHARLES J. DAVIDSON, MD • *Professor of Medicine, Northwestern Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Northwestern University, Chicago, IL*
- FEDERICA DEL MONTE, MD, PhD • *Cardiology Division, Harvard Medical School; Cardiology Laboratory of Integrative Physiology and Imaging, Massachusetts General Hospital; Cardiovascular Research Center, Charlestown, MA*
- ANTHONY N. DEMARIA, MD • *Professor of Medicine, Judith and Jack White Chair in Cardiology, Division of Cardiovascular Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine; Director, Cardiovascular Center, UCSD Medical Center, San Diego, CA*

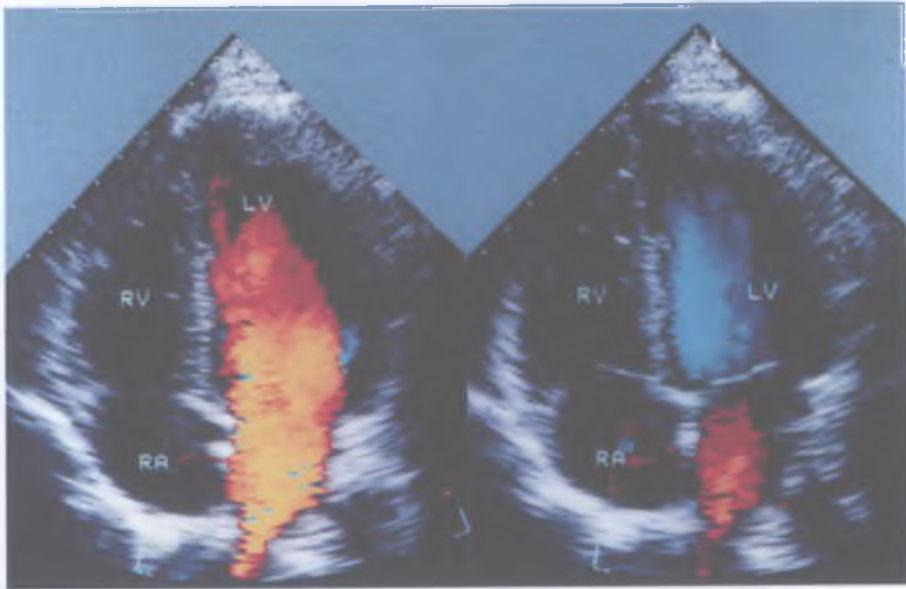
- RAJAT DEO, MD • *Cardiology Fellow, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX*
- TARA L. DIMINO, MD • *Cardiology Fellow, The Lankenau Hospital and Institute for Medical Research, Wynnewood, PA*
- MARK DOYLE, PhD • *Cardiac MRI Physicist, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA*
- GREGORY ENGEL, MD • *Cardiology Fellow, Cardiac Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA*
- MURRAY EPSTEIN, MD • *Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, FL*
- JOHN FARMER, MD • *Associate Professor of Medicine, Baylor College of Medicine; Chief, Section of Cardiology, Ben Taub Hospital, Houston, TX*
- JONATHAN E. E. FISHER, MD • *Department of Medicine (Cardiology), Mount Sinai School of Medicine, New York, NY*
- LEE A. FLEISHER, MD, FACC • *Robert D. Dripps Professor and Chair, Department of Anesthesia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA*
- VICTOR FROELICHER, MD • *Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine; Cardiology Division, VA Palo Alto Health Care Systems, Palo Alto, CA*
- SEAN P. GAINE, MD, PhD, FRCPI • *Consultant Respiratory Physician, National Pulmonary Hypertension Unit, Mater Misericordiae Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland*
- MICHAEL H. GOLLOB, MD, FRCPC • *Assistant Professor, Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada*
- MARTIN E. GOLDMAN, MD • *Dr. Arthur and Hilda Master Professor of Medicine (Cardiology); Director, Echocardiography Laboratory, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY*
- STEPHEN S. GOTTLIEB, MD • *Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Director, Heart Failure and Transplantation, University of Maryland Hospital, Baltimore, MD*
- ANTONIO M. GOTTO, JR., MD, DPhil • *The Stephen and Suzanne Weiss Dean, Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- ROGER J. HAJJAR, MD, FACC • *Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Cardiology Laboratory of Integrative Physiology and Imaging, Massachusetts General Hospital, Cardiovascular Research Center, Charlestown, MA*
- JONATHAN L. HALPERIN, MD • *Robert and Harriet Heilbrunn Professor of Medicine (Cardiology), Mount Sinai School of Medicine; Director, Clinical Cardiology Services, The Zena and Michael A. Wiener, Cardiovascular Institute, The Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, New York, New York*
- SIAN E. HARDING, PhD • *Professor, National Heart Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom*
- ROBERT J. HENNING, MD, FACP, FCCP, FACC • *Professor of Medicine, Division of Cardiology, Department of Medicine, University of South Florida College of Medicine; James A. Haley Hospital, Moffitt Hospital, and Tampa General Hospital, Tampa, FL*
- JULIEN I. E. HOFFMAN, MD • *Professor Emeritus, University of California, San Francisco, CA*
- ERIC M. ISSELBACHER, MD • *Medical Director, Thoracic Aortic Center, Massachusetts General Hospital; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA*

- ALEXANDER IVANOV, MD • *Attending, Somerset Medical Center, Somerville; and Robert Wood Johnson University Hospital, New Brunswick, NJ*
- SEI IWAI, MD • *Assistant Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- DIWAKAR JAIN, MD • *Professor of Medicine, Director, Nuclear Cardiology Laboratory, Section of Cardiovascular Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA*
- JAMES J. JANG, MD • *Cardiology Fellow, Mount Sinai Medical Center, New York, NY*
- WILLIAM B. KANNEL, MD, MPH, FACC • *Professor of Medicine and Public Health, Framingham Study/Boston University School of Medicine, Framingham, MA*
- NORMAN M. KAPLAN, MD • *Clinical Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX*
- ADOLF W. KARCHMER, MD • *Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA*
- EDWARD K. KASPER, MD, FACC • *Associate Professor of Medicine, Chief, Cardiology Division, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, MD*
- ARNOLD M. KATZ, MD, DMed (Hon), FACP, FACC • *Professor of Medicine Emeritus, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT; Visiting Professor of Medicine and Physiology, Dartmouth Medical School, Hanover, NH*
- EDDY KIZANA, MB BS, FRACP • *Department of Cardiology and Gene Therapy Research Unit, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia*
- NEAL S. KLEIMAN, MD • *Associate Professor of Medicine, Director, Cardiac Catheterization Laboratories, The Methodist DeBakey Heart Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX*
- PETER R. KOWEY, MD, FACC • *Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia; Chief, Division of Cardiovascular Disease, Main Line Health Heart Center, Lankenau, Bryn Mawr; and Paoli Hospitals, Wynnewood, PA*
- JAMES A. DE LEMOS, MD • *Coronary Care Unit Director, Parkland Memorial Hospital; Associate Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX*
- BRUCE B. LERMAN, MD • *Hilda Altschul Master Professor of Medicine; Chief, the Maurice and Corinne Greenberg Division of Cardiology; Director, Cardiac Electrophysiology Laboratory, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- FEI LÜ, MD, PhD • *Assistant Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Minnesota Medical School; Director, Cardiac Electrophysiology Laboratory, Fairview-University Medical Center, Minneapolis, MN*
- STEVEN M. MARKOWITZ, MD • *Associate Professor of Medicine, Assistant Director, Cardiac Electrophysiology Laboratory, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- DAVENDRA MEHTA, MD, PhD, FRCP, FACC • *Director, Cardiac Electrophysiology Section, Cardiovascular Institute; Associate Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY*
- MICHAEL MILLER, MD, FACC, FAHA • *Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and Preventive Medicine; Director, Center for Preventive Cardiology, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD*
- SUNEET MITTAL, MD • *Associate Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- YALE NEMERSON, MD • *Phillip J. and Harriet L. Goodhart Professor of Medicine, Professor of Biochemistry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.*

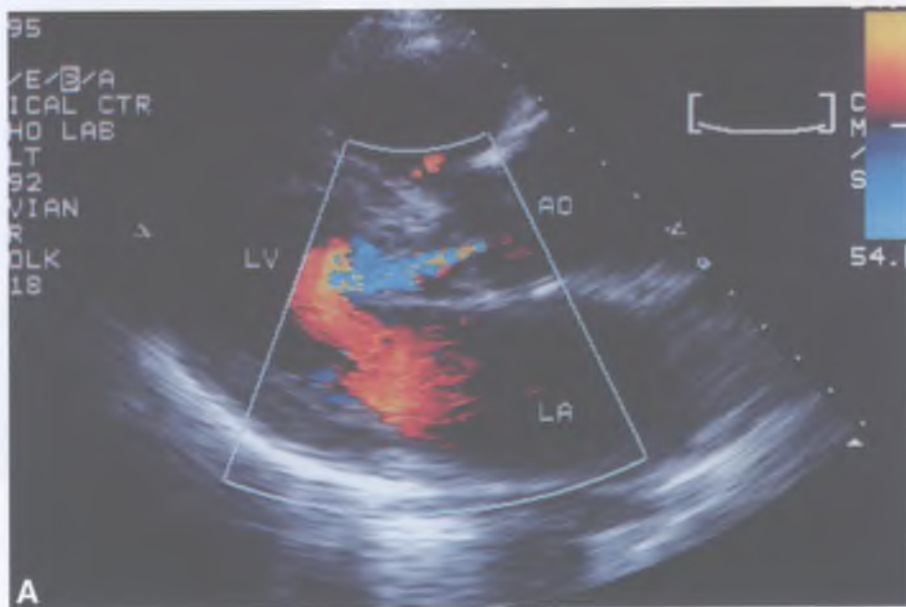
- DERMOT O'CALLAGHAN, MD • *Specialist Registrar in Respiratory Medicine, National Pulmonary Hypertension Unit, Mater Misericordiae University Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland*
- RAY A. OLSSON, MD, FACP, FACC, Ch Chem, FRSC • *Professor of Medicine, Ed C. Wright Professor of Cardiovascular Research, Department of Internal Medicine, University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL*
- LIONEL H. OPIE, MD, DPhil, FRCP • *Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Cape Town Medical School; Director, Hatter Institute, Cape Heart Center, Cape Town, South Africa*
- JOSEPH P. ORNATO • MD, FACP, FACC, FACEP • *Professor and Chairman, Department of Emergency Medicine, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, VA*
- FREDRIC J. PASHKOW, MD • *Clinical Professor of Medicine, Department of Medicine, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii; Senior Medical Director, Cardiovascular Thrombosis Medical Affairs, Sanofi-Aventis, Honolulu, HI*
- GERALD M. POHOST, MD • *Chief of Cardiovascular Medicine, University of Southern California, Division of Cardiovascular Medicine, Los Angeles, CA*
- PHILIP A. POOLE-WILSON, MD, FRCP, FESC, FACC • *Professor of Cardiology, Department of Cardiac Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, London, United Kingdom*
- RICHARD A. PRESTON, MD, MBA • *Director, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, FL*
- IAN F. PURCELL, MD, MRCP • *Consultant Cardiologist, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, United Kingdom*
- GAUTHAM P. REDDY, MD, MPH • *Assistant Professor of Radiology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA*
- MARK J. RICCIARDI, MD • *Assistant Professor of Medicine, Northwestern Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Northwestern University, Chicago, IL*
- MICHAEL W. RICH, MD • *Associate Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Washington University School of Medicine; Director, Cardiac Rapid Evaluation Unit, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, MO*
- CLIVE ROSENDORFF, MD, PhD, FRCP, FACP, FACC • *Professor of Medicine, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York; VA Medical Center, Bronx, NY*
- SCOTT SAKAGUCHI, MD • *Associate Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine; Director, Cardiac Electrophysiology Fellowship Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN*
- RADHA J. SARMA, MD, FACC, FAHA, FACP • *Associate Professor of Clinical Medicine, University of Southern California, Keck School of Medicine; Director, Exercise Lab, and Associate Director of Echocardiography Lab, LAC and USC Medical Center, Los Angeles, CA*
- JOSEPH SAVINO, MD • *Associate Professor, Department of Anesthesia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA*
- MARK SCOOTE, MB BS, BSc, MRCP • *British Heart Foundation Clinical Research Fellow, Department of Cardiac Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom*
- PREDIMAN K. SHAH, MD • *Shapell and Webb Chair and Director, Division of Cardiology and Atherosclerosis Research Center, Cedars Sinai Medical Center; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA*



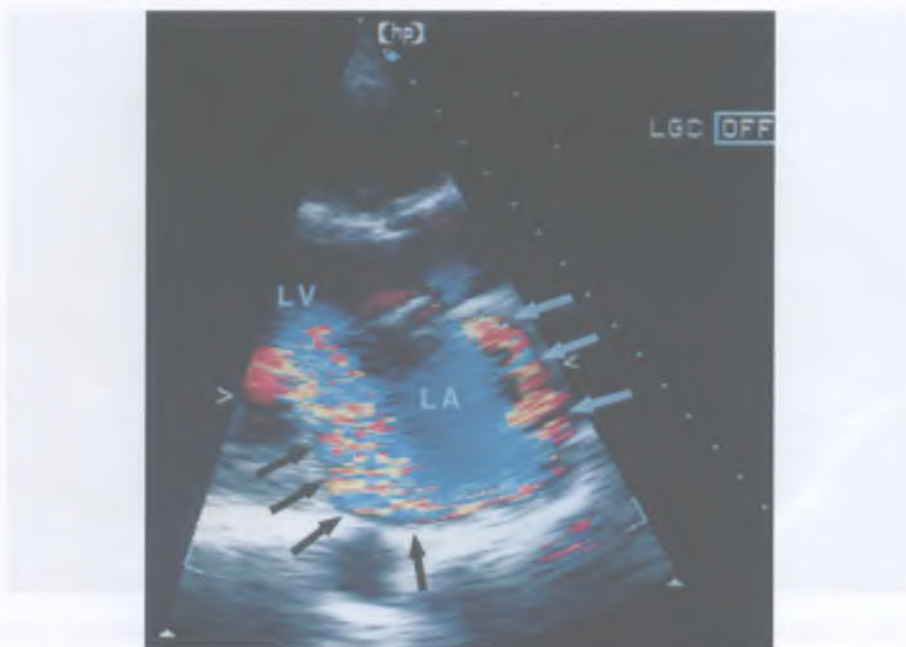
- SAMUEL C. B. SIU, MD, SM, FRCPC, FACC • *Staff Cardiologist, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults; Director of Echocardiography, University Health Network and Mount Sinai Hospitals; Associate Professor (Medicine), University of Toronto, Toronto, Ontario*
- DAVID H. SPODICK, MD, DSc, FACC, FAHA, MACP • *Professor of Medicine, Cardiovascular Division, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA*
- KENNETH M. STEIN, MD • *Associate Professor of Medicine, Associate Director, Cardiac Electrophysiology Laboratory, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*
- ROBERT M. STEINER, MD • *Professor of Radiology, Temple University School of Medicine; Attending Radiologist Temple University Hospital, Philadelphia, PA*
- H. J. C. SWAN, MD, PhD • *Professor of Medicine (Emeritus), UCLA School of Medicine; Director (Emeritus) Division of Cardiology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA (Deceased)*
- MARK B. TAUBMAN, MD • *Professor of Medicine and Chief of Cardiology; Director, Center for Cellular and Molecular Cardiology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, NY*
- BARRY L. ZARET, MD • *Robert W. Berliner Professor of Medicine, Professor of Diagnostic Radiology; Chief, Section of Cardiovascular Medicine; Associate Chairman for Clinical Affairs, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT*



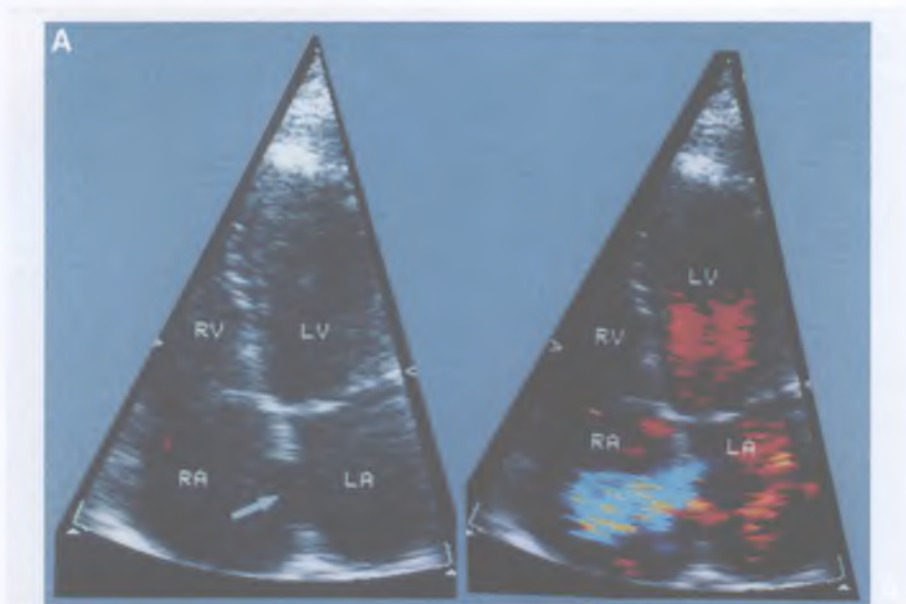
**Цветное изображение 1.** Верхушечные четырехкамерные изображения: цветное картирование кровотока в диастолу и систолу. Красный цвет указывает, что кровь движется в направлении к датчику (диастолическое наполнение); синий цвет указывает, что кровь движется в направлении от датчика (систолический выброс). RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LV — левый желудочек. (См. главу 9, рис. 5. Из источника 1, с разрешения.)



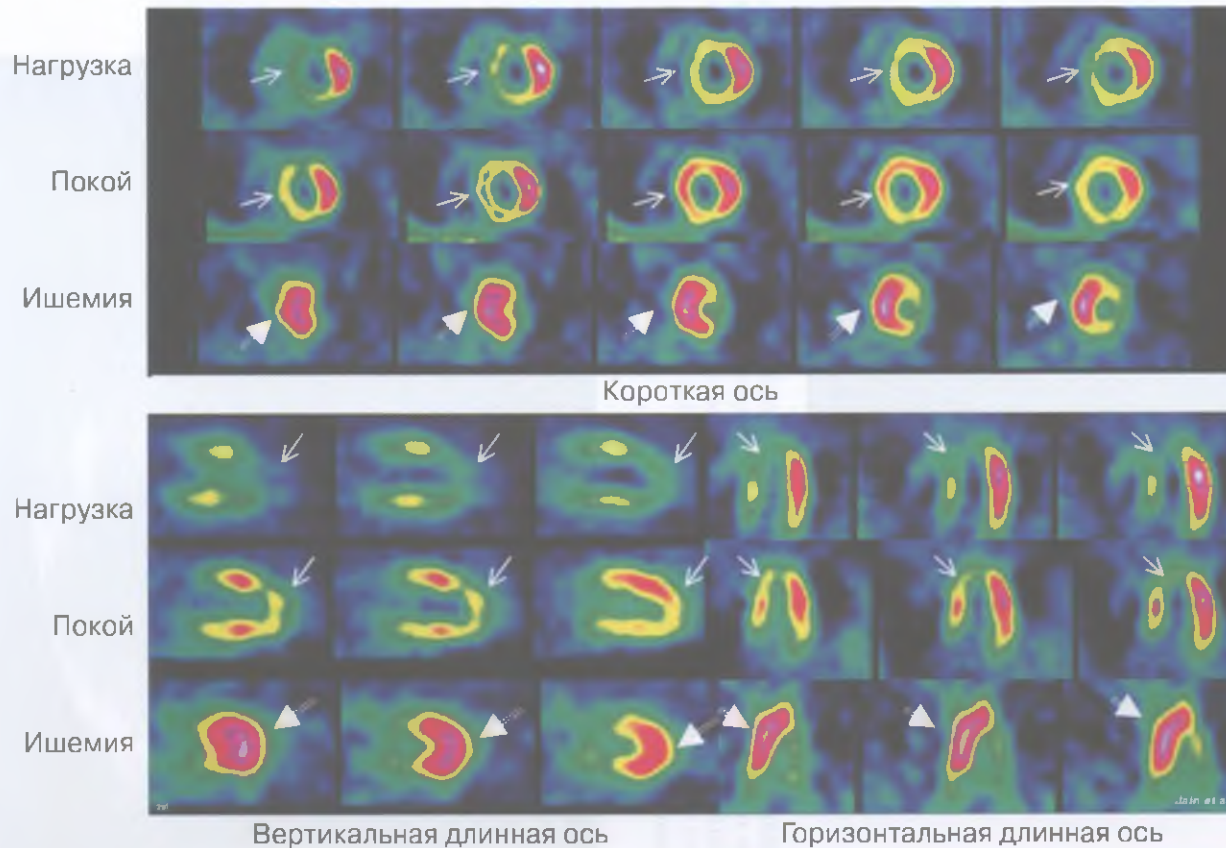
**Цветное изображение 2.** Парастернальное изображение по длинной оси, видно многоцветную струю (свидетельствует о турбулентном кровотоке) аортальной регургитации в выносящем тракте левого желудочка. Ширина струи узкая, что свидетельствует о легкой степени регургитации. AO — аорта; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (См. главу 9, рис. 11A. Из источника 1, с разрешения.)



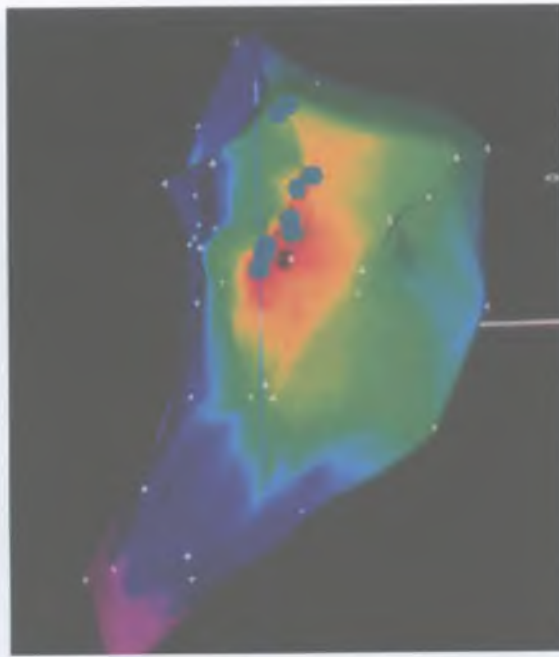
**Цветное изображение 3.** Парастернальное изображение по длинной оси в случае тяжелой митральной регургитации. Цветная доплеровская струя направлена назад и является эксцентрической (черные стрелки). Струя «обнимает» стенку левого предсердия (LA) и делает заворот на своем пути к корню аорты (белые стрелки). LV — левый желудочек. (См. главу 9, рис. 13. Из источника 1, с разрешения.)



**Цветное изображение 4.** Верхушечное четырехкамерное изображение вторичного дефекта межпредсердной перегородки. Слева присутствует дефект в средней части межпредсердной перегородки (стрелка). Справа представлен цветной кровоток через шунт. RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (См. главу 9, рис. 22A. Из источника 1, с разрешения.)



**Цветное изображение 5.** Изображения, полученные при использовании  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби при нагрузке (Нагр) и в покое (П), и изображения при использовании  $^{18}\text{F}$ ДГ (Ишем) при нагрузке у 67-летнего мужчины со стенокардией и без инфаркта миокарда в анамнезе. Имеется большая зона частично обратимого нарушения перфузии с вовлечением перегородки, передней стенки и верхушки (маленькие стрелки). В этих зонах выявлен интенсивный захват  $^{18}\text{F}$ ДГ (жирные головки стрелок). При коронарной ангиографии выявлено сужение на 90% левой передней нисходящей коронарной артерии и сужение на 60% левой огибающей артерии. (См. главу 13, рис. 10. Воспроизведено с разрешения из источника 71.)



**Цветное изображение 6.** Электроанатомическое картирование правого предсердия при автоматической предсердной тахикардии. Время предсердных электрограмм кодируется различными цветами. Красные области представляют места ранней активации. Применение радиочастотного тока (синие точки) в месте наиболее ранней активации обеспечивает прекращение тахикардии. (См. главу 17, рис. 2.)



**Цветное изображение 7.** При цветовом картировании кровотока выявляется струя с высокой скоростью, входящая в левый желудочек (стрелка). (См. главу 30, рис. 4.)

I

---

# Эпидемиология

---

---

## Многофакторная оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

---

*William B. Kannel, MD, MPH*

### ВВЕДЕНИЕ

Необходимость профилактического подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза обусловлена тем, что зачастую они сразу приводят к летальному исходу, а те больные, которым посчастливилось выжить, редко полностью восстанавливаются функционально. Предотвращение сердечно-сосудистых катастроф атеросклеротического происхождения в настоящее время вполне возможно, поскольку доказано, что коррекция некоторых модифицируемых факторов риска может снижать вероятность возникновения клинических событий (1, 2). Для облегчения поиска лиц с высокой степенью риска развития ССЗ, требующих профилактического вмешательства, были разработаны формулы многофакторной оценки риска, позволяющие рассчитать вероятность развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от определенных факторов риска (3-6).

Концепция факторов риска является интегральным элементом клинического обследования пациентов с высокой вероятностью развития или рецидивирования сердечно-сосудистых событий. Эти факторы риска представляют собой ассоциативные связи, имеющие причинно-следственный характер или не имеющие такового. Большинство факторов, ассоциированных с первым сердечно-сосудистым событием, позволяют также предсказать развитие новых эпизодов. На риск возникновения повторных событий обычно указывают индикаторы тяжести первого события, а именно количество заблокированных артерий или степень дисфункции левого желудочка. Однако и другие предрасполагающие факторы риска продолжают играть важную роль. Факторы риска классифицируются на модифицируемые и немодифицируемые. Наличие немодифицируемого фактора риска может, тем не менее, помочь в оценке общего риска пациента, а также повлиять на urgency, с которой корректируют модифицируемые факторы риска (например, отягощенный семейный анамнез относительно ССЗ).

При отсутствии данных клинических исследований доказательства причинной взаимосвязи между факторами риска и ССЗ могут быть получены в наблюдательных исследованиях. Сильные взаимосвязи редко обусловлены опосредованными влияниями. Причинная связь более вероятна, если экспозиция к факторам риска предшествует началу заболевания. Аналогично причинная связь является вероятной, если ассоциация дозозависима и подтверждается постоянно при различных обстоятельствах. Наконец, связь должна быть биологически обоснованной.

Риск возникновения сердечно-сосудистых событий обычно представляется в виде относительного риска или соотношения вероятностей. Риск также может быть выражен как атрибутивный риск, то есть разница между частотой развития ССЗ у лиц, имеющих факторы риска, и таковой частотой у лиц без факторов риска. Для факторов риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) абсолютный атрибутивный риск увеличивается с возрастом, тогда как относительный риск имеет тенденцию

**Таблица 1**  
**Риск возникновения сердечно-сосудистых событий в зависимости**  
**от наличия стандартных факторов риска (данные 36-летнего наблюдения**  
**в рамках Фремингемского исследования)**

Факторы риска ИБС	Возраст 35-64 года				Возраст 65-94 года			
	Частота/1000		Отн. риск		Частота/1000		Отн. риск	
	Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины
Высокий уровень холестерина	34	15	1,9 <sup>c</sup>	1,8 <sup>b</sup>	59	39	1,2 <sup>a</sup>	2,0 <sup>c</sup>
Гипертензия	45	21	2,0 <sup>c</sup>	2,2 <sup>c</sup>	73	44	1,6 <sup>c</sup>	1,9 <sup>c</sup>
Диабет	39	42	1,5 <sup>c</sup>	3,7 <sup>c</sup>	79	62	1,6 <sup>b</sup>	2,1 <sup>c</sup>
Курение	33	13	1,5 <sup>b</sup>	1,1 <sup>d</sup>	53	38	1,0 <sup>d</sup>	1,2 <sup>d</sup>
ГЛЖ (по данным ЭКГ)	79	55	3,0 <sup>c</sup>	4,6 <sup>c</sup>	134	94	2,7 <sup>c</sup>	3,0 <sup>c</sup>
<b>АИМ</b>								
Высокий уровень холестерина	3	2	1,0 <sup>d</sup>	1,1 <sup>d</sup>	10	12	1,0 <sup>d</sup>	1,0 <sup>d</sup>
Гипертензия	7	4	5,7 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>	20	17	2,0 <sup>c</sup>	2,6 <sup>c</sup>
Диабет	7	4	3,0 <sup>c</sup>	2,4 <sup>a</sup>	20	28	1,6 <sup>d</sup>	2,9 <sup>c</sup>
Курение	4	1	2,5 <sup>a</sup>	1,0 <sup>d</sup>	17	20	1,4 <sup>d</sup>	1,9 <sup>c</sup>
ГЛЖ (по данным ЭКГ)	13	13	5,1 <sup>c</sup>	8,1 <sup>c</sup>	44	51	3,6 <sup>c</sup>	5,0 <sup>c</sup>
<b>ЗПА</b>								
Высокий уровень холестерина	8	4	2,0 <sup>b</sup>	1,9 <sup>d</sup>	18	8	1,4 <sup>d</sup>	1,0 <sup>d</sup>
Гипертензия	10	7	2,0 <sup>c</sup>	3,7 <sup>c</sup>	17	10	1,6 <sup>a</sup>	2,0 <sup>b</sup>
Диабет	18	18	3,4 <sup>c</sup>	6,4 <sup>c</sup>	21	16	9,7 <sup>a</sup>	2,6 <sup>b</sup>
Курение	9	5	2,5 <sup>c</sup>	2,0 <sup>b</sup>	18	11	8,5 <sup>b</sup>	1,8 <sup>a</sup>
ГЛЖ (по данным ЭКГ)	16	17	2,7 <sup>b</sup>	5,3 <sup>c</sup>	36	14	23,7 <sup>b</sup>	2,2 <sup>a</sup>
<b>ЗСН</b>								
Высокий уровень холестерина	7	4	1,2 <sup>d</sup>	1,1 <sup>d</sup>	21	18	1,0 <sup>d</sup>	1,0 <sup>d</sup>
Гипертензия	14	6	4,0 <sup>c</sup>	3,0 <sup>c</sup>	33	24	1,9 <sup>c</sup>	1,9 <sup>c</sup>
Диабет	23	21	4,4 <sup>c</sup>	8,0 <sup>c</sup>	40	51	2,0 <sup>c</sup>	3,6 <sup>c</sup>
Курение	7	3	1,5 <sup>c</sup>	1,1 <sup>d</sup>	23	22	1,0 <sup>d</sup>	1,3 <sup>a</sup>
ГЛЖ (по данным ЭКГ)	71	36	15,0 <sup>c</sup>	13,0 <sup>c</sup>	99	84	4,9 <sup>c</sup>	5,4 <sup>c</sup>

ИБС — ишемическая болезнь сердца; АИМ — атеротромботический инфаркт мозга; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЭКГ — электрокардиография; ЗПА — заболевание периферических артерий; ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

Уровни риска двухгодичные из расчета на 1000 лиц и скорректированные по возрасту. Соотношения риска скорректированы по возрасту. Соотношение риска, относительный риск для лиц с фактором риска по сравнению с таковыми без него. Для холестерина >240 мг/дл (6,2 ммоль/л) по сравнению с <200 мг/дл (5,2 ммоль/л). Гипертензия >140/90 мм рт. ст.

<sup>a</sup>p<0,05; <sup>b</sup>p<0,01; <sup>c</sup>p<0,001

<sup>d</sup>Не изучалось.

Источник: 41. Copyright 1996; с разрешения от Elsevier.

к снижению. В атрибутивной для популяции составляющей учитывается распространенность фактора риска, а также соотношение риска, что позволяет оценить влияние фактора риска на частоту возникновения заболевания в популяции и пользу от устранения этого риска в популяции. Довольно незначительное соотношение риска для фактора риска может иметь существенное влияние на здоровье популяции вследствие высокой распространенности этого фактора риска в популяции.

В течение сорока лет эпидемиологических исследований было идентифицировано ряд модифицируемых факторов риска ССЗ, характеризующихся сильной дозозависимой и независимой связью с частотой возникновения ССЗ атеросклеротического генеза (2). Важно, что их наличие можно установить при рутинном обследовании пациентов. Эпидемиологическое Фремингемское исследование документировало



**Таблица 2**  
**Риск возникновения ИБС на основании соотношения**  
**«общий холестерин/холестерин ЛПВП» по сравнению с уровнем**  
**общего холестерина в зависимости от возраста**  
**(16-летнее наблюдение в рамках Фремингемского исследования)**

Возраст, лет	Соотношение «общий холестерин/ Х-ЛПВП» (квинтиль 5/квинтиль 1)			Общий холестерин (>240/<200 мг/дл)	
	49–59	60–69	70–81	35–64	65–94
Мужчины	3,4 <sup>a</sup>	2,9 <sup>a</sup>	2,3 <sup>a</sup>	1,9 <sup>c</sup>	1,2 <sup>c</sup>
Женщины	3,7 <sup>a</sup>	6,7 <sup>a</sup>	3,3 <sup>a</sup>	1,8 <sup>b</sup>	2,0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>p<0,05; <sup>b</sup>p<0,01; <sup>c</sup>p<0,001;

<sup>d</sup>не изучалось;

Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Источник: 41. Copyright 1996; с разрешения от Elsevier.

**Таблица 3**  
**Информативность липидов крови и их соотношений для прогнозирования риска**  
**возникновения ИБС у лиц 50–80 лет по данным Фремингемского исследования**

	Корригированные относительно возраста Q <sub>3</sub> /Q <sub>1</sub> соотношения риска	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	1,9	2,5
Холестерин ЛПНП	1,9	2,5
Холестерин ЛПВП	0,4	0,5
Общий холестерин/холестерин ЛПВП	2,5	3,1
Холестерин ЛПНП/холестерин ЛПВП	2,5	2,8

Q — квинтили распределения липидов крови; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Источник: 42. Copyright 1992; с разрешения от Elsevier.

несколько классов факторов риска, например, личностные особенности, ассоциирующиеся с атерогенезом, образ жизни, провоцирующий их появление, признаки поражения органов и врожденную восприимчивость. Большинство значимых факторов риска легко оценить при визите к врачу — систолическое артериальное давление, уровень липидов крови, толерантность к глюкозе, курение и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по данным электрокардиограммы (ЭКГ) (2, 7).

### ЭФФЕКТЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Влияние стандартных установленных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза представлено в таблице 1. Все стандартные сердечно-сосудистые факторы риска имеют мощное и независимое влияние на частоту возникновения ИБС во всех ее клинических проявлениях. В развитии атеротромботического инфаркта мозга превалируют гипертензия и ГЛЖ (по данным ЭКГ), липиды играют меньшую роль. При заболеваниях периферических артерий первостепенными факторами риска выступают нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ и курение, в то время как уровни холестерина не настолько важны. В развитии сердечной недостаточности одинаково значимыми являются гипертензия, диабет и ГЛЖ (по данным ЭКГ), тогда как уровень общего холестерина не имеет с ней связи (за исключением соотношения «общий холестерин/холестерин ЛПВП»). Стандартные факторы риска также имеют различную силу влияния на частоту возникновения ССЗ у мужчин и женщин (1, 8, 9). Некоторые стандартные факторы риска имеют тенденцию к более низким соотношениям риска в пожилом возрасте, но эти сниженные показатели

**Таблица 4**  
**Возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний**  
**из расчета на увеличение компонентов артериального давления н**  
**а квадратичное отклонение по данным 30-летнего наблюдения**  
**в рамках Фремингемского исследования**

Артериальное давление	Стандартизированное возрастание риска			
	Мужчины		Женщины	
	35-64 года	65-94 года	35-64 года	65-94 года
Систолическое	41% <sup>a</sup>	51% <sup>a</sup>	43% <sup>a</sup>	23% <sup>a</sup>
Диастолическое	35% <sup>a</sup>	30% <sup>a</sup>	33% <sup>a</sup>	9% <sup>b</sup>
Пульсовое	29% <sup>a</sup>	42% <sup>a</sup>	36% <sup>a</sup>	22% <sup>a</sup>
Среднее артериальное	41% <sup>a</sup>	44% <sup>a</sup>	42% <sup>a</sup>	18% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> P<0,001; <sup>b</sup> P = не изучалось.

Источник: 43. Copyright 2000; с разрешения от Elsevier.

**Таблица 5**  
**Риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от пульсового давления.**  
**Корригированный по возрасту показатель частоты на 1000**  
**по данным 30-летнего наблюдения в рамках Фремингемского исследования**

Пульсовое давление (мм рт. ст.)	Возраст 35-64 года		Возраст 65-94 года	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
<40	9	4	2	17
40-49	13	6	16	19
50-59	16	7	32	22
60-69	22	10	39	25
>70	33	16	58	32
Увеличение на 10 мм рт. ст.	19,7%	20,9%	23,4%	10,5%

Источник: 43. Copyright 2000; с разрешения от Elsevier.

относительного риска перекрываются высокой абсолютной частотой возникновения заболевания в пожилом возрасте, что делает стандартные факторы риска высокозначимыми у данного контингента пациентов.

### УТОЧНЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Атерогенные свойства общего холестерина сыворотки обусловлены фракцией холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тогда как фракция холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) играет защитную роль и находится в обратной взаимосвязи с риском возникновения ИБС (10, 11). Сила связи между общим холестерином и ИБС снижается в возрасте старше 60 лет у мужчин, однако соотношение «общий холестерин/холестерин ЛПВП» является надежным предиктором коронарных событий у пожилых лиц обоих полов (табл. 2). Указанное соотношение имеет одинаково высокую прогностическую ценность при уровнях общего холестерина выше и ниже 240 мг/дл (6,2 ммоль/л). Выявлено, что это соотношение является одним из наиболее эффективных липидных профилей с точки зрения прогнозирования риска возникновения сердечно-сосудистых событий (12, 13). При сравнении выверенных относительно возраста квинтилей с пятого до первого для соотношений риска возникновения ССЗ касательно отдельных липидов и их соотношений становится очевидным, что соотношения «общий холестерин/холестерин ЛПВП» и «холестерин ЛПНП/холестерин ЛПВП» являются намного более надежными предикторами

Таблица 6

**Влияние диабета на риск сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин 35–64 лет по данным 36-летнего наблюдения в рамках Фремингемского исследования**

Сердечно-сосудистые события	Корректированная по возрасту частота за 2 года на 1000		Корректированное по возрасту соотношение риска		Прирост риска на 1000	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ИБС	39	21	1,5*	2,2*	12	12
ЗПА	18	18	3,4*	6,4*	13	15
ЗСН	23	21	4,4*	7,8*	18	18
Инсульт	15	6	2,9*	2,6*	10	4
Все ССЗ	76	65	2,2*	3,7*	42	47

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЗПА — заболевание периферических артерий; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$ .

Источник: 41. Copyright 1996; с разрешения от Elsevier.

возникновения ИБС, нежели уровни отдельных липидов, входящих в состав этих соотношений (табл. 3).

При оценке влияния гипертензии в настоящее время главный акцент делается на показатели систолического артериального давления, а изолированная систолическая гипертензия рассматривается как признанный фактор риска развития ССЗ. Показано, что во всех возрастных группах, у лиц обоих полов и при всех сердечно-сосудистых осложнениях атеросклеротического генеза систолическое артериальное давление оказывает намного большее влияние, чем диастолическое (табл. 4) (14). Изолированная систолическая гипертензия, по определению, обозначает увеличенное пульсовое давление, при этом риск возникновения ССЗ ступенчато возрастает по мере повышения пульсового давления во всех возрастных группах, независимо от пола (табл. 5). Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о важной роли пульсового давления при любом уровне систолического артериального давления (15). Информативность показателя диастолического артериального давления в оценке риска возникновения ССЗ у пожилых лиц с повышенным систолическим артериальным давлением может быть обманчивым, потому что вопреки ожиданиям риск тем более *возрастает, чем более низкое* сопутствующее диастолическое давление (15).

Диабет и ожирение в настоящее время рассматриваются как компоненты «инсулинорезистентности или метаболического синдрома», включающего абдоминальное ожирение, повышенное артериальное давление, дислипидемию, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе и патологические уровни липопротеинлипазы (16). В директивах Национальной образовательной программы по холестерину (НОПХ, National Cholesterol Education Program, NCEP), разделе лечения взрослых (Adult Treatment Panel, ATP III) метаболический синдром определен как терапевтическая мишень при лечении дислипидемии (17). Его диагноз устанавливается при наличии трех и более факторов риска из нижеследующих: окружность талии — более 88 см у женщин и 102 см у мужчин, уровни триглицеридов — 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и выше, холестерин ЛПВП — ниже 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) (мужчины) или 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) (женщины), артериальное давление — 130/85 мм рт. ст. и выше, а уровень глюкозы в плазме натощак — 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) и выше. Используя приведенное определение метаболического синдрома, анализ данных NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey — Национального обзорного исследования здоровья и питания) позволяет предполагать корректированную по возрасту распространенность данного синдрома в США — 23,7% (18).

## ФАКТОРЫ РИСКА У ЖЕНЩИН

Факторы риска возникновения ССЗ довольно широко распространены у женщин среднего и пожилого возраста. У двух третей указанного контингента имеется как минимум один серьезный фактор риска. Согласно прогнозам, доля ССЗ атеросклеротического происхождения в США будет значительно увеличиваться, поскольку женщины пожилого возраста составляют все возрастающую часть населения страны. У представителей обоих полов имеются те же факторы риска ССЗ, однако некоторые из них чаще наблюдаются у женщин или оказывают на них более существенное влияние. Некоторые факторы риска свойственны только женщинам, например ранний климакс или многократные беременности. За исключением диабета и ГЛЖ (по данным ЭКГ), абсолютный риск большинства факторов ниже у женщин, чем у мужчин.

В связи с более низкой частотой развития ССЗ у женщин по сравнению с мужчинами превентивные подходы с наилучшим соотношением стоимость / эффективность требуют общей оценки риска для применения у женщин с высокой степенью риска. Интенсивный скрининг для выявления факторов риска необходим в группе пожилых женщин, афроамериканок и женщин низкого социоэкономического статуса. Наличие высокого показателя соотношения «общий холестерин / холестерин ЛПВП», ГЛЖ (по данным ЭКГ) и сахарного диабета значительно уменьшает преимущества женщин относительно более низкого риска коронарной болезни сердца (9). Необходимо всесторонний скрининг с целью выявления сопряженных с диабетом факторов: повышения уровня триглицеридов, снижения концентрации холестерина ЛПВП, гипертонии и абдоминального ожирения. Женщины с гестационным диабетом, имеющие высокий риск развития ИБС, требуют особого внимания.

Снижение уровня холестерина ЛПВП у женщин является даже более лучшим предиктором коронарной болезни, нежели у мужчин. У женщин на протяжении всей жизни уровни холестерина ЛПВП в среднем на 10 мг/дл выше, чем у мужчин, поэтому за «низкий» целесообразно принимать уровень холестерина ЛПВП ниже 50 мг/дл (1,3 ммоль/л), а не 35 мг/дл (0,9 ммоль/л), как было рекомендовано в директивах АТР II. Несмотря на разногласия относительно гипертриглицеридемии как независимого фактора риска, данный показатель является важным маркером повышенной вероятности возникновения ССЗ как у женщин, так и у мужчин, а при сочетании снижения холестерина ЛПВП и повышения триглицеридов, отражающем инсулиновую резистентность, и наличии маленьких плотных частиц ЛПНП риск ССЗ возрастает. Большинство пожилых женщин страдает гипертонией, изолированная систолическая гипертония более распространена среди пожилых женщин, нежели среди мужчин.

Следует отметить ее сочетание с другими факторами, повышающими риск: высоким пульсовым давлением, ожирением, дислипидемией, а также инсулинорезистентностью. Факторами риска, присущими только женщинам, являются ранний климакс и двусторонняя оофоректомия. Заместительная терапия эстрогенами оказалась не способной устранить более чем двукратное возрастание риска коронарной болезни в данной подгруппе женщин. Женщины с ранней менопаузой требуют тщательного наблюдения относительно возникновения неблагоприятного профиля факторов риска ССЗ.

## ЛИЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Большинство модифицируемых факторов риска остаются значимыми и для пожилых лиц. Сила влияния факторов риска возникновения ССЗ уменьшается с возрастом, однако это более низкое соотношение риска нивелируется более высоким абсолютным риском. Последнее обстоятельство делает контроль над факторами риска у пожилых таким же необходимым, как и у лиц среднего возраста. С помощью эпидемиологических исследований рассчитано влияние стандартных факторов риска ССЗ у пожилых лиц (19). Дислипидемия, гипертензия, низкая толерантность к глюкозе и курение характеризуются меньшим соотношением риска в пожилом возрасте, но это нивелируется более высокими абсолютными и атрибутивными рисками. Диабет оказывает более негативное влияние у пожилых женщин, чем у мужчин, ослабляя убывающие преимущества первых над вторыми в данной возрастной категории (см. табл. 1). Инсулинорезистентность, стимулированная абдоминальным ожирением, является важным фактором повышения сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов с диабетом. Гипертензия, особенно ее изолированный систолический вариант, очень распространена среди пожилых лиц и является безопасно модифицируемым фактором риска. Дислипидемия, особенно соотношение «общий холестерин / холестерин ЛПВП», представляет собой серьезный фактор риска у пожилых пациентов и сохраняется с возрастом высокую предиктивную ценность, в отличие от уровня общего холестерина (см. табл. 2). Грозным предвестником ССЗ у пожилых лиц является ГЛЖ, свидетельствующая о крайней необходимости внимания к способствующим факторам, включая гипертензию, диабет, ожирение, ишемию миокарда или поражение клапанов сердца. На наличие нестабильных атеросклеротических повреждений у пожилых лиц могут указывать высокие нормальные уровни фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и количество лейкоцитов. Как и у больных среднего возраста, все главные факторы риска у пожилых лиц имеют тенденцию группироваться, так что на каждый из них существенно влияет наличие других факторов. С помощью многофакторной оценки риска можно рассчитать общее влияние факторов риска, что позволяет более эффективно определить группу больных для проведения профилактических мероприятий, направленных против ССЗ (3–6).

## КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

ССЗ атеросклеротического генеза обычно представляет диффузный процесс с вовлечением сердца, головного мозга и периферических артерий. Наличие одного клинического проявления существенно повышает вероятность наличия или возникновения других (20). Серьезные факторы риска имеют тенденцию к влиянию на все артериальные бассейны. Атеросклероз, поражающий сердце, может непосредственно повышать предрасположенность к возникновению инсульта и сердечной недостаточности. Мероприятия, направленные на профилактику коронарных заболеваний, также обеспечивают дополнительные преимущества в плане предотвращения атеросклероза периферических артерий и снижения частоты развития инсультов, а также сердечной недостаточности.

Пациент с ИБС подвергается значительному риску возникновения не только инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, внезапной смерти или сердечной недостаточности, но также и транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов и перемежающейся хромоты вследствие одновременного атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов (20). Также значительно чаще возникают другие ССЗ, сопутствующие коронарной болезни (21). Во Фремингемском исследовании показано, что у мужчин и женщин первый ИМ сопровождается перемежающейся хромотой соответственно

**Таблица 7**  
**Группирование факторов риска у лиц 18–74 лет**  
**из дочерних когорт Фремингемского исследования**

Индексная величина квинтиля (в зависимости от пола)	Процент лиц с определенными дополнительными факторами риска		
	Пол	Отсутствуют	Два и более
Высокий уровень холестерина	Мужчины	29%	43%
	Женщины	26%	57%
Низкий уровень холестерина ЛПВП	Мужчины	27%	45%
	Женщины	38%	36%
Высокий индекс массы тела	Мужчины	23%	48%
	Женщины	15%	54%
Высокое систолическое артериальное давление	Мужчины	25%	46%
	Женщины	19%	53%
Высокий уровень триглицеридов	Мужчины	11%	61%
	Женщины	20%	50%
Высокий уровень глюкозы	Мужчины	23%	45%
	Женщины	29%	44%

Факторы риска: верхний квинтиль распределения всех величин за исключением уровня холестерина ЛПВП (самый низкий квинтиль). ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Источник: 44.

**Таблица 8**  
**Группирование факторов риска по показателю индекса массы тела**  
**у лиц 18–74 лет с повышенным артериальным давлением**  
**из дочерних когорт Фремингемского исследования**

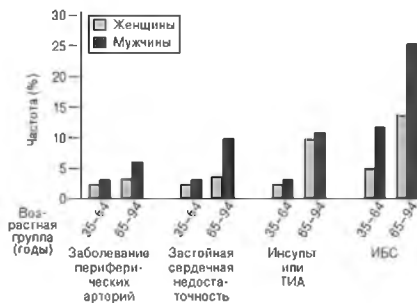
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Мужчины, среднее число факторов риска	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Женщины, среднее число факторов риска
<23,7	1,68	<20,8	1,80
23,7–25,5	1,85	20,8–22,3	2,00
25,6–27,2	2,06	22,4–23,9	2,22
27,3–29,5	2,28	24,0–26,8	2,20
>29,5	2,35	>26,8	2,66

Факторами риска являются верхние квинтили уровней систолического артериального давления, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы, а также нижний квинтиль уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. ИМТ — индекс массы тела.

Источник: 43. Copyright 2000; с разрешения от Elsevier.

в 9 и 10% случаев, инсультами или ТИА — в 5 и 8%, сердечной недостаточностью — в 3 и 10% случаев (21). У больных с перемежающейся хромотой в данном исследовании риск развития ИБС повышался в 2–3 раза. На протяжении 10 лет у 45% таких пациентов развивалась ИБС. После первого инфаркта миокарда частота развития инсультов и сердечной недостаточности была в 3–6 раз больше по сравнению с показателями в общей популяции. Вероятность развития инсульта или ТИА на протяжении 10 лет достигала 16% у мужчин и 24% у женщин, что в три-четыре раза выше, нежели в общей популяции. Сердечная недостаточность развивалась примерно у 30% больных, перенесших ИМ, что представляет собой четырех-шестикратное повышение риска. У 25–45% лиц, перенесших атеротромботический инсульт, развивалась ИБС, что отражает двукратное повышение риска.

После ИМ наличие сопутствующей перемежающейся хромоты было сопряжено с возрастанием скорректированной по возрасту смертности от коронарной болезни в 1,7 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин, а риска повторного ИМ — в 2 раза у мужчин и в 1,6 раза у женщин (21).



**Рис. 1.** Частота сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста и пола: 36-летнее наблюдение Фремингемского исследования сердца. ТИА — транзиторная ишемическая атака.  
(Источник: 41. Copyright 1996; с разрешения от Elsevier).

### НОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Поскольку ССЗ часто возникают у лиц с «допустимыми» или «средними» уровнями стандартных факторов риска, проводится поиск новых факторов риска. Среди них — липопротеин (а) (Лп(а)), гомоцистеин, фибриноген, маленькие плотные частицы ЛПНП, инсулинорезистентность, показатели фибринолиза, оцениваемые по антигенам к тканевому активатору плазминогена (т-АП) и ингибитору активатора плазминогена 1 (ИАП-1), функция тромбоцитов и параметры воспаления, например, СРБ (22–24). Перечисленные новые факторы риска рассматриваются как только появившиеся, информация об их значимости неполная. Не существует согласованного мнения относительно чувствительных и специфических диагностических тестов для многих из вышеуказанных факторов риска, поэтому крайне сложно давать рекомендации по скринингу с целью выявления лиц с высокой степенью риска. Что касается некоторых из них, то в настоящее время недостаточно согласованных проспективных эпидемиологических доказательств, указывающих на то, что новый маркер можно обнаружить у здоровых лиц еще до первого сердечно-сосудистого события. Уровни фибриногена, Лп(а), СРБ и гомоцистеина могут повышаться после ИМ, что делает интерпретацию ретроспективных данных гипотетической. На сегодняшний день согласованные проспективные данные доступны по фибриногену, СРБ, т-АП и ИАП-1. Проспективные исследования относительно Лп(а) и гомоцистеина давали как положительные, так и отрицательные результаты. Также неясно, обладают ли новые факторы риска большей прогностической ценностью в отношении возникновения клинических событий, чем общеизвестные факторы риска ССЗ. В настоящее время данные относительно аддитивной ценности Лп(а) и гомоцистеина достаточно противоречивы, а такие параметры воспаления, как фибриноген и СРБ, способствуют улучшению предсказания клинических событий. Пока не ясно, поддаются ли новые факторы риска модификации и снижает ли последняя риск возникновения сердечно-сосудистого события. Чтобы решить вопрос, снижает ли риск возникновения сердечно-сосудистых событий специфическая терапия, модифицирующая вышеуказанные факторы риска, требуются рандомизированные исследования. Энтузиазм относительно скрининга на предмет наличия новых факторов риска должен быть сдержанным. При этом не нужно отрицать то, что необходима более эффективная оценка уже установленных факторов, характеризующихся широко доступной методологией измерения, высокой распространенностью в популяции и последовательной проспективной связью с частотой возникновения ССЗ, после коррекции которых доказано снижение заболеваемости и смертности.

**Таблица 9**  
**Оценочная шкала риска возникновения ИБС для мужчин в зависимости от уровней общего холестерина или холестерина ЛПНП**

1-й шаг	Возраст		2-й шаг			3-й шаг			
Годы	ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)	(мг/дл)	(ммоль/л)	ЛПНП (баллы)	(мг/дл)	(ммоль/л)	ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)
30-34	-1	(-1)	< 100	< 2,59	-3	< 35	< 0,90	2	(2)
35-39	0	(0)	130-159	3,37-4,14	0	45-49	1,17-1,29	0	(0)
40-44	1	(1)	160-190	4,15-4,92	1	50-59	1,30-1,55	0	(0)
45-49	2	(2)	≥ 190	≥ 4,92	2	≥ 60	≥ 1,56	-1	(-2)
50-54	3	(3)							
55-59	4	(4)							
60-64	5	(5)							
65-69	6	(6)							
70-74	7	(7)							

## Холестерин

(мг/дл)	(ммоль/л)	Холестерин (баллы)
< 160	< 4,14	(-3)
160-190	4,15-4,92	0
200-239	5,18-6,21	(1)
240-279	6,22-7,24	(2)
> 280	> 7,25	(3)

**Относительный риск**

	Очень низкий
	Низкий
	Средний
	Высокий
	Очень высокий

4-й шаг	Артериальное давление				
Систолическое (мм рт. ст.)	< 80	80-84	85-89	90-99	≥ 100
< 120	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б
120-129		0 (0) б	1 (1) б	1 (1) б	1 (1) б
130-139			1 (1) б	2 (2) б	2 (2) б
140-159				2 (2) б	3 (3) б
> 160					3 (3) б

Примечание. Если систолическое и диастолическое давление обеспечивают разные величины для баллов шкалы, используйте более высокий показатель.

5-й шаг	Диабет	
	ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)
Отсутствует	0	(0)
Присутствует	2	(2)

6-й шаг	Курение	
	ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)
Отсутствует	0	(0)
Присутствует	2	(2)

7-й шаг	Сумма баллов
Возраст	_____
Х ЛПНП	_____
или холестерин	_____
Х ЛПНП	_____
Артериальное давление	_____
Диабет	_____
Курение	_____
Ощущил балл	_____
(Сумма шагов 1-6)	_____

8-й шаг	Риск ИБС			
ЛПНП (общий балл)	10-летний риск ИБС	Холестерин (общий балл)	10-летний риск ИБС	
< -3	1%			
-2	2%			
-1	2%	(< -1)	(2%)	
0	3%	(0)	(3%)	
1	4%	(1)	(3%)	
2	4%	(2)	(4%)	
3	6%	(3)	(5%)	
4	7%	(4)	(7%)	
5	9%	(5)	(8%)	
6	11%	(6)	(10%)	
7	14%	(7)	(13%)	
8	18%	(8)	(16%)	
9	22%	(9)	(20%)	
10	27%	(10)	(25%)	
11	33%	(11)	(31%)	
12	40%	(12)	(37%)	
13	47%	(13)	(45%)	
≥ 14	≥ 56%	(≥ 14)	(≥ 53%)	

(Риск ИБС определяется на основании общего балла)

9-й шаг	Сравнительный риск			
Возраст (годы)	Средний 10-летний риск ИБС	Средний 10-летний риск ИБС	Средний 10-летний риск ИБС	Низкий 10-летний риск ИБС
30-34	3%	1%	2%	2%
35-39	5%	4%	3%	3%
40-44	7%	4%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%	4%
50-54	14%	10%	6%	6%
55-59	16%	13%	7%	7%
60-64	21%	20%	9%	9%
65-69	25%	22%	11%	11%
70-74	30%	25%	14%	14%

(По сравнению со среднестатистическим лицом вашего возраста)

Величины риска были получены из Фремингемского исследования сердца, главным образом в белой популяции штата Массачусетс, США.

\* Серьезные осложнения ИБС не включают стенокардию.

\*\* Низкий риск рассчитывался для лица того же возраста, при условии оптимального артериального давления, уровня Х ЛПНП 100-129 мг/дл и общего холестерина 160-199 мг/дл, Х ЛПНП 45 мг/дл для мужчин или 55 мг/дл для женщин, некурящих и без диабета.

В шкале учитываются возраст, общий холестерин (или Х ЛПНП), Х ЛПНП, артериальное давление, диабет и курение, а риск ИБС оценивается в течение 10 лет на основании данных Фремингемского исследования у мужчин, имевших возраст от 30 до 74 лет в начале исследования. Средние величины риска основаны на типичных субъектах Фремингемского исследования, а параметры идеализированного риска базируются на оптимальном артериальном давлении, уровне общего холестерина 160-199 мг/дл (или ЛПНП 100-129 мг/дл), уровне Х ЛПНП 45 мг/дл у некурящих мужчин и при отсутствии диабета. Используйте категории Х ЛПНП, если имеются показатели Х ЛПНП, полученные натощак. (Х ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Х ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца).

Источник: 45. С разрешения от Lippincott, Williams & Wilkins.



**Таблица 10**  
**Оценочная шкала риска возникновения ИБС для женщин с учетом уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП**

1-й шаг			2-й шаг			3-й шаг		
Годы	ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)	(мг/дл)	(ммоль/л)	ЛПНП (баллы)	(мг/дл)	(ммоль/л)	ЛПНП (баллы)
30-34	-9	(-9)	< 100	< 2.59	-2	< 35	< 0.90	5
35-39	-4	(-4)	130-159	3.37-4.14	0	45-49	1.17-1.29	1
40-44	0	(0)	160-190	4.15-4.92	2	50-59	1.30-1.55	0
45-49	3	(3)	≥ 190	≥ 4.92	2	> 60	≥ 1.56	-2
50-54	6	(6)	<b>Холестерин</b> (мг/дл)      (ммоль/л)      Холестерин (баллы) < 160      < 4.14      (-2) 160-199      4.15-4.92      (1) 200-239      5.18-6.21      (1) 240-279      6.22-7.24      (1) ≥ 280      ≥ 7.25      (3)			<b>Относительный риск</b> ◻ Очень низкий ◻ Низкий ◻ Средний ◻ Высокий ◻ Очень высокий		
55-59	7	(7)						
60-64	8	(8)						
65-69	8	(8)						
70-74	8	(8)						

4-й шаг		Артериальное давление				
Систолическое (мм рт. ст.)	Диастолическое (мм рт. ст.)	< 80	80-84	85-89	90-99	> 100
< 120	< 80	-3 (-3) б	0 (0) б	0 (0) б	2 (2) б	3 (3) б
120-129	80-84	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	2 (2) б	3 (3) б
130-139	85-89	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	2 (2) б	3 (3) б
140-159	90-99	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	2 (2) б	3 (3) б
> 160	> 100	0 (0) б	0 (0) б	0 (0) б	2 (2) б	3 (3) б

*Примечание* Если систолическое и диастолическое давление обеспечивают разные величины для баллов шкалы, используйте более высокий показатель.

5-й шаг		Диабет	
ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)	Отсутствует	Присутствует
0	0	0	0
1	1	0	1
2	2	0	2
3	3	0	3
4	4	0	4
5	5	0	5
6	6	0	6
7	7	0	7
8	8	0	8
9	9	0	9
10	10	0	10

6-й шаг		Курение	
ЛПНП (баллы)	Холестерин (баллы)	Отсутствует	Присутствует
0	0	0	0
1	1	0	1
2	2	0	2
3	3	0	3
4	4	0	4
5	5	0	5
6	6	0	6
7	7	0	7
8	8	0	8
9	9	0	9
10	10	0	10

7-й шаг		Риск ИБС	
ЛПНП (общий балл)	10-летний риск ИБС	Холестерин (общий балл)	10-летний риск ИБС
5-2	1%	5-2	(1) 1%
-1	2%	-1	(0) 2%
0	2%	0	(0) 2%
1	2%	1	(1) 2%
2	3%	2	(2) 3%
3	3%	3	(3) 3%
4	4%	4	(4) 4%
5	5%	5	(5) 4%
6	6%	6	(6) 5%
7	7%	7	(7) 6%
8	8%	8	(8) 7%
9	8%	9	(9) 8%
10	11%	10	(10) 10%
11	13%	11	(11) 11%
12	15%	12	(12) 13%
13	17%	13	(13) 15%
14	20%	14	(14) 18%
15	24%	15	(15) 20%
16	27%	16	(16) 24%
> 17	> 32%	> 17	(> 27%)

Риск ИБС определяется на основании общего балла)

9-й шаг		Сравнительный риск		
Возраст (годы)	Средний 10-лет. риск ИБС	Средний 10-лет. риск ИБС	Низкий**	Низкий**
30-34	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
35-39	< 1%	< 1%	1%	1%
40-44	2%	1%	2%	2%
45-49	5%	2%	3%	3%
50-54	8%	3%	5%	5%
55-59	12%	7%	7%	7%
60-64	12%	8%	8%	8%
65-69	13%	8%	8%	8%
70-74	14%	11%	8%	8%

(По сравнению со среднестатистическим лицом вашего возраста)

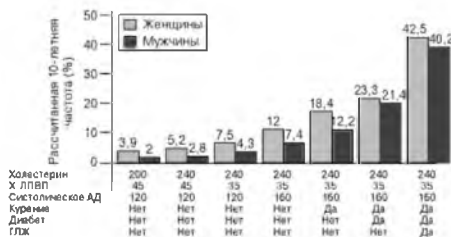
Величины риска были получены из Фремингемского исследования сердца, главным образом в белой популяции штата Массачусетс, США.

\* Серьезные осложнения ИБС не включают стенокардию.

\*\* Низкий риск рассчитывался для лица того же возраста при условии оптимального артериального давления, уровня Х-ЛПНП 100-125 мг/дл и общего холестерина 160-189 мг/дл, Х-ЛПНП 45 мг/дл для мужчин или 55 мг/дл для женщин, некурящих и без диабета.

В шкале учитываются возраст, общий холестерин (или Х-ЛПНП), Х-ЛПНП, артериальное давление, диабет и курение, а риск ИБС оценивается в течение 10 лет на основании данных Фремингемского исследования у женщин, имевших возраст от 30 до 74 лет в начале исследования. Средние величины риска основаны на типичных данных Фремингемского исследования, а параметры идеализированного риска базируются на оптимальном артериальном давлении, уровне общего холестерина 160-199 мг/дл (или ЛПНП 100-125 мг/дл), уровне Х-ЛПНП 45 мг/дл у некурящих женщин и при отсутствии диабета. Используйте категорию Х-ЛПНП, если имеются показатели Х-ЛПНП, полученные натощак. (Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца).

Источник: 45. С разрешения от Lippincott, Williams & Wilkins.



**Рис. 2.** Частота развития ишемической болезни сердца: Фремингемское исследование сердца 1972–1984 гг., взрослые лица 42 лет.

Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка. Перепечатано из источника 44.

**Таблица 11**  
**Вероятность возникновения инсульта на протяжении 10 лет среди лиц женского пола 55–85 лет без данных о перенесенном инсульте в анамнезе по результатам Фремингемского исследования сердца**

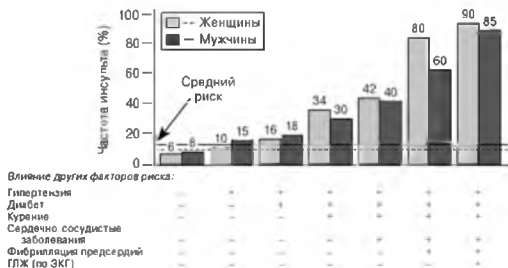
Баллы	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Возраст	55	58	61	64	67	70	73	76	79	82	85
САД	100	110	120	130	145	155	165	175	185	195	205
Гипертензия	Нет	Нет	м	ж							
Диабет	Нет	Нет	м	ж							
Курение	Нет	Нет	Нет	Да							
ССЗ	Нет	Нет	ж	м							
Фибрилляция предсердий	Нет	Нет	Нет	Нет	м						
ГЛЖ	Нет	Нет	Нет	Нет	ж		ж	м			
	<b>Баллы</b>	<b>10 летний риск</b>		<b>Возраст (годы)</b>			<b>Средний 10 летний риск</b>				
	23	57%		60–64			5%				
	24	64%		65–69			7%				
	25	71%		70–74			11%				
	26	78%		75–79			16%				
	27	84%		80–84			24%				

САД — систолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; м — мужчины; ж — женщины.

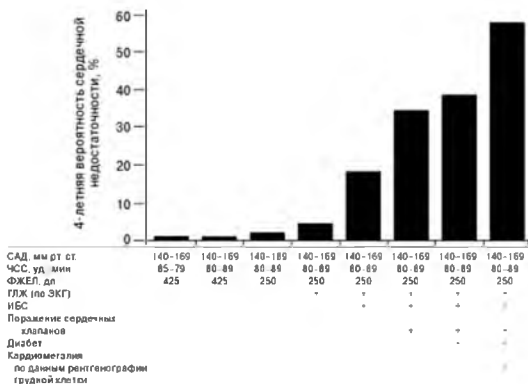
Источник: 4; с разрешения от Lippincott, Williams & Wilkins.

## МНОГОФАКТОРНАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

События, связанные с ССЗ атеросклеротического генеза, можно эффективно прогнозировать на основании факторов риска, которые легко выявляются при рутинном визите к врачу и обычных лабораторных тестах (3–6). Для оптимального прогнозирования риска требуется количественный синтез различных независимых факторов риска в комплексный показатель. С этой целью используются многовариантные формулы риска для расчета комбинированного влияния этих взаимосвязанных факторов риска. Такая концепция принимает во внимание многофакторные элементы риска развития ССЗ и непрерывное изменение реагирования. Она позволяет выявлять лиц высокого риска со множественными легкими или средними отклонениями факторов риска, и именно у этих пациентов возникает большинство коронарных событий. Категорийная оценка риска путем определения произвольных величин с целью определения точки, при которой непрерывный параметр риска уже должен считаться «фактором риска», имеет некоторую прагматическую ценность. Однако данный подход неэффективен, поскольку он игнорирует значительный сегмент популяции высокого риска с множественными пограничными изменениями. Оценка общего риска также важна, поскольку серьезные факторы риска имеют тенденцию к группированию, и частота такого группирования в четыре-пять раз превышает частоту в случайной



**Рис. 3.** Фремингемское исследование сердца: вероятность возникновения инсульта в течение 10 лет у лиц 70 лет с систолическим артериальным давлением 160 мм рт. ст. ГЛЖ (по ЭКГ) — гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии. (Источник: 4; с разрешения от Lippincott, Williams & Wilkins.)



**Рис. 4.** Риск возникновения сердечной недостаточности у мужчин-гипертоников 60–64 лет с сопутствующими факторами риска после 38-летнего наблюдения в рамках Фремингемского исследования. САД — систолическое артериальное давление; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ГЛЖ (по ЭКГ) — гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии; ИБС — ишемическая болезнь сердца. Знак "плюс" указывает, что у пациентов соответствующей категории имелось данное состояние. (Источник: 6, Copyright 1999 American Medical Association.)

модели, поэтому при выявлении какого-либо определенного фактора риска нужно внимательно искать и другие. Изолированное наличие стандартных факторов риска встречается не часто, только лишь в 11–38 % случаев (табл. 7).

С помощью многофакторных формул риска можно количественно рассчитать общий риск, основываясь на широком диапазоне величин актуальных факторов риска. Для практического использования были разработаны оценочные системы, базирующиеся на многофакторных формулах риска из Фремингемского исследования и позволяющие рассчитать величины общего риска для любой комбинации факторов. Стандартными установленными факторами риска являются: уровни общего холестерина и холестерина ЛПВП, систолическое артериальное давление, курение, диабет и возраст для каждого пола. На основании рассчитанной частоты возникновения

**Таблица 12**  
**Коэффициент регрессии для расчета многовариантного риска**  
**возникновения перемежающейся хромоты**

<i>Величина</i>	<i>Коэффициент <math>\beta</math></i>	<i>Стандартная ошибка</i>
Сочетание параметров	-8,9152	0,5241
Мужской пол	0,5033	0,1134
Возраст	0,0372	0,0063
Артериальное давление		
Нормальное	Референтный	
Высокое нормальное	0,2621	0,1769
Повышение АД 1-й степени	0,4067	0,1559
Повышение АД 2-й степени	0,7977	0,1519
Диабет	0,9503	0,1360
Количество выкуренных сигарет в день	0,0314	0,0039
Холестерин (мг/дл)	0,0048	0,0010
ИБС	0,9939	0,1160

АД — артериальное давление.

Источник: S. C. разрешения от Lippincott, Williams & Wilkins.

ССЗ, оценки конкретных факторов риска и сравнения их уровней с таковыми для лиц того же возраста можно определить степень urgencyности лечения. При этом пациенты не подвергаются ненужному испугу из-за наличия одного фактора риска. В то же время исключается ложная недооценка пациента с высокой степенью риска, имеющего множественные, но незначительные отклонения. Доказано, что такие формулы расчета риска позволяют точно прогнозировать частоту возникновения ССЗ в разнообразных популяционных выборках (25-27).

Информация о других факторах риска, а именно концентрации триглицеридов, массе тела, физической активности и семейном анамнезе, важна для подбора лечения, но существенно не улучшает оценку риска. Показатели увеличения массы тела и абдоминального ожирения особенно важны, поскольку они являются серьезными детерминантами группирования факторов риска путем стимуляции инсулинорезистентности. Среднее число приобретенных стандартных факторов риска повышается по мере возрастания индекса массы тела у обоих полов (табл. 8).

### **Профиль коронарного риска**

ИБС является наиболее распространенным результатом воздействия стандартных факторов риска. Частота ее возникновения равна сумме всех других исходов, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза (рис. 1). Поскольку ИБС является наиболее распространенным и наиболее опасным для жизни последствием влияния стандартных факторов риска, связанным с атеросклерозом, профилактика этого заболевания является первостепенной. Были разработаны многофакторные формулы расчета коронарного риска, основанные на непрерывной связи исследуемых величин с частотой возникновения исходов коронарной болезни. С недавнего времени в них включаются категорийные подходы, ставшие в США элементом программ по контролю за уровнем артериального давления (JNC-VII) и холестерина (НОПХ) (28). Это позволяет врачу суммировать информацию обо всех значимых факторах риска в комплексную величину риска развития коронарного события и сравнивать ее со средними показателями риска для лиц того же возраста и пола (табл. 9 и 10). Вероятность возникновения ИБС для каждого конкретного фактора риска может существенно колебаться в зависимости от наличия других сопутствующих факторов риска (рис. 2).

### ***Профиль риска инсульта***

Для инсульта, самого грозного из атеросклеротических заболеваний у пожилых лиц, также можно проводить стратификацию риска в зависимости от стандартных факторов риска, принимая во внимание также наличие ИБС, сердечной недостаточности или фибрилляции предсердий (табл. 11) (4). Главным фактором риска возникновения инсульта является гипертензия, однако собственно риск, сопряженный с повышенным артериальным давлением, увеличивается до 10 раз в зависимости от сочетания с другими сопутствующими факторами, сопровождающими гипертензию (рис. 3). Используя таблицу профиля риска инсульта, можно оценить совокупный эффект какого-либо сочетания серьезных предрасполагающих факторов по показателям абсолютного и относительного риска.

### ***Профиль риска сердечной недостаточности***

Сердечная недостаточность является терминальной стадией заболеваний сердца, с выживаемостью, напоминающей таковую при раке (29). Существенного снижения частоты данного состояния и сопряженной с ним смертности можно достичь только путем раннего выявления и лечения лиц, имеющих риск развития дисфункции левого желудочка, чтобы скорректировать эту дисфункцию до того, как возникнет явная сердечная недостаточность. Пациентов с высоким риском возникновения сердечной недостаточности нужно с учетом выгодного соотношения «стоимость-эффективность» направлять на эхокардиографическое исследование с целью выявления дисфункции левого желудочка. Во Фремингемском исследовании идентифицированы и количественно рассчитаны основные факторы риска, способствующие возникновению сердечной недостаточности (30). На основании этих данных были разработаны многофакторные профили риска, эффективно прогнозирующие развитие недостаточности. Они позволили врачам определить степень риска возникновения сердечной недостаточности у пациентов с серьезными сопутствующими состояниями, такими как гипертензия, ИБС и поражение сердечных клапанов (6). Компонентами указанного профиля риска являются: ГЛЖ (по данным ЭКГ), кардиомегалия по данным рентгенографии грудной клетки, снижение жизненной емкости легких, частота сердечных сокращений, наличие сердечных шумов, систолическое артериальное давление и сахарный диабет (рис. 4). Оценивая таким образом риск, можно выделить больных с высоким риском возникновения сердечной недостаточности, которых следует направить на эхокардиографическое обследование, существует высокая вероятность патологических находок. Такие лица, вполне вероятно, могут получить пользу от применения интенсивных превентивных мер, например, терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, реваскуляризации сердца или операции на сердечных клапанах.

### ***Профиль риска развития заболевания периферических артерий***

Используя данные 38-летнего наблюдения в рамках Фремингемского исследования, был разработан профиль риска возникновения перемежающейся хромоты (5). Учитываются следующие параметры: возраст, пол, уровень холестерина в сыворотке, артериальное давление, курение, сахарный диабет и статус ИБС (табл. 12). Расчет многофакторного риска с использованием данного профиля позволяет врачам выявить кандидатов с высокой вероятностью развития заболевания периферических артерий и рекомендовать таким пациентам модифицировать факторы сердечно-сосудистого риска. Выявление лиц с риском возникновения перемежающейся хромоты важно не только потому, что данное состояние ограничивает подвижность

и может привести к утрате конечности, но и потому, что оно связано с повышением смертности в 2–4 раза, преимущественно от ССЗ. Стандартные факторы риска прогнозируют развитие перемежающейся хромоты точнее, чем ИБС. Врачи могут без труда рассчитать вероятность развития заболевания периферических артерий для каждого больного с использованием оценочной шкалы, основанной на данных об указанных факторах риска (5).

### **Стратификация риска при наличии ишемической болезни сердца**

Базируясь на данных Фремингемского исследования, также были разработаны формулы для прогнозирования следующего коронарного эпизода, инсульта и смерти от цереброваскулярного заболевания у лиц, уже перенесших коронарное событие (31). Риск неблагоприятных исходов можно оценить на основании совокупного влияния возраста, сахарного диабета, показателей общего холестерина и холестерина ЛПВП, а также систолического артериального давления. Двухлетнюю вероятность таких событий с учетом влияния факторов риска у пациентов, перенесших коронарные события, можно оценить в широком диапазоне и сравнить со средним риском.

### **ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

Сравнение профилей для каждого из разнообразных клинических исходов, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза, позволяет с уверенностью утверждать, что коррекция любой комбинации факторов обеспечивает дополнительное снижение риска всех клинических последствий. Выявление и лечение отдельных факторов риска могут быть оправданы на популяционном уровне, однако такая стратегия нецелесообразна в отношении индивидуального пациента. Целью лечения гипертензии, диабета или дислипидемии является не столько коррекция указанных нарушений, сколько предотвращение их последствий, связанных с ССЗ. Перечисленные состояния следует лечить с учетом многофакторного профиля риска, а целью собственно терапии — снижение глобального риска. Поскольку все установленные факторы риска имеют тенденцию к группированию, при выявлении одного конкретного фактора риска следует искать и другие, принимая их во внимание при оценке общего риска и определении необходимой схемы лечения.

Большинству пожилых лиц требуются превентивные мероприятия, поскольку у них отсутствуют явные признаки болезни и сохраняется активность в пенсионном возрасте. Также вследствие старения населения в целом появится необходимость удерживать больше пожилых лиц на рынке труда, что оправдывает первичную профилактику ССЗ. Вследствие высокого среднего риска событий, связанных с ССЗ у пожилых лиц, профилактические мероприятия имеют большие потенциальные преимущества. Однако для того, чтобы избежать «гиперлечения», важно оценивать многофакторный риск, принимая во внимание общее состояние здоровья. Оснований для пессимизма относительно эффективности профилактических мероприятий у пожилых лиц мало. Серьезные факторы риска можно безопасно модифицировать без возникновения непереносимых побочных эффектов и отрицательного влияния на качество последних лет жизни. Данные факторы риска играют большую роль у лиц пожилого возраста с точки зрения не только первичной, но и вторичной профилактики.

Контролируемые исследования предоставили четкие доказательства благоприятного влияния снижения артериального давления и коррекции дислипидемии (32, 33). Установлено, что снижение уровня холестерина ЛПНП и повышение уровня холестерина ЛПВП замедляет прогрессирование атеросклероза. Исследования по первичной профилактике четко доказали пользу снижения уровня холестерина

ЛПНП и повышения уровня холестерина ЛПВП для предупреждения возникновения ИБС даже у лиц со средними уровнями липидов (34, 35).

Метаанализ исследований по лечению гипертензии свидетельствует о преимуществах антигипертензивной терапии в снижении показателей общей смертности от сосудистых причин, заболеваемости и смертности от инсульта, фатальных и нефатальных коронарных событий. Последние исследования также показали положительные эффекты лечения изолированной систолической гипертензии у пожилых пациентов для снижения частоты развития инсультов, ИБС и сердечной недостаточности (36, 37). Рекомендации по антиатерогенной терапии при сахарном диабете в настоящее время направлены на коррекцию дислипидемии и гипертензии, сопровождающих диабет. Контроль массы тела, вероятно, является важным профилактическим мероприятием, позволяющим избежать ССЗ атеросклеротического генеза (см. табл. 8). Вследствие трудностей в достижении стойкого снижения массы тела пока нет прямых доказательств того, что такие изменения снижают риск развития сердечно-сосудистых событий, несмотря на наличие убедительных аргументов об улучшении общего профиля сердечно-сосудистого риска при уменьшении массы тела. У лиц, поддерживающих оптимальный вес, риск развития ССЗ на 35–60% ниже по сравнению с тучными.

Метаанализ положительных эффектов физической активности для профилактики ИБС выявил снижение риска на 50%, что обусловлено физическими упражнениями. Даже умеренная физическая активность, вероятно, положительно влияет на способствующие факторы риска и снижает риск развития ИБС. Хотя результаты контролируемых исследований отсутствуют, данные наблюдений свидетельствуют о том, что у лиц, отказавшихся от курения, риск коронарных заболеваний снижается наполовину по сравнению с продолжающими курить. Указанные преимущества выявлялись уже в течение нескольких месяцев после прекращения курения, независимо от количества выкуриваемых ранее сигарет и стажа курильщика. Отказ от курения является приоритетной задачей в профилактике ССЗ, поскольку в настоящее время данная вредная привычка считается одной из ведущих причин болезни, которой можно избежать.

По данным метаанализа рандомизированных исследований с участием лиц с клиническими признаками сосудистого заболевания низкие дозы аспирина снижали частоту развития ИМ, инсульта и смертность от сердечно-сосудистых причин примерно на 25%. В исследованиях первичной профилактики частота развития первого ИМ снижалась на 33%. Как результат аспирин рекомендуется для первичной профилактики у мужчин с высоким риском возникновения ИБС.

Два недавних исследования эффективности заместительной гормонотерапии поставили под вопрос наше понимание влияния менопаузы и возможной защитной роли эстрогенов от ССЗ атеросклеротической природы (38, 39). Они подтвердили эпидемиологический прогноз Фремингемского исследования 1985 года, приведенный Wilson и соавторами (40). По данным этого исследования, несмотря на контроль серьезных факторов риска ССЗ и более благоприятный исходный профиль риска, у женщин, принимавших эстрогены, риск сердечно-сосудистой заболеваемости повышался более чем на 50%, а риск инсульта — вдвое. Увеличение частоты развития ИМ также имело место, особенно среди курящих. Среди некурящих женщин прием эстрогенов ассоциировался со значительным ростом риска развития инсульта. Важно отметить, что данные Фремингемского исследования не выявили каких-либо преимуществ вследствие применения заместительной гормонотерапии эстрогенами для снижения риска ССЗ. Поэтому был сделан вывод, что «нужно очень тщательно

рассматривать потенциальные отрицательные эффекты лечения эстрогенами в климатическом периоде перед тем, как рекомендовать их широкое использование». Однако данный вывод был проигнорирован, поскольку большинство других наблюдательных исследований позволяло предполагать благоприятное влияние заместительной гормонотерапии.

Смертность от коронарных заболеваний и инсульта за последние несколько десятилетий уменьшилась, при этом частота развития новых событий — нет, что привело к увеличению числа лиц с ИБС, инсультами и сердечной недостаточностью. Стратегически важной задачей будущего является внедрение всесторонних профилактических программ с использованием стратификации общего риска и направление профилактических мероприятий на группы высокого риска развития ССЗ. Возникновение явного события, обусловленного ССЗ, следует рассматривать скорее как неудачу медиков, а не первое показание к терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416.
- Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:206–211.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:357–363.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:312–318.
- Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Interim classification: a risk profile from the Framingham Study. *Circulation* 1997; 96:44–49.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159:1197–1204.
- Kannel WB, Sytkowski PA. Atherosclerosis risk factors. *Pharmacol Ther* 1987; 32:207–235.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2:120–126.
- Kannel WB, Wilson PWF. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995; 155:57–91.
- NIH Consensus Development Panel. Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269:505–510.
- Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 52:9B–12B.
- Wilson PWF, Kannel WB. Hypercholesterolemia and coronary risk in the elderly: The Framingham Study. *Am J Geriatr Cardiol* 1993; 2:52–56.
- Corti MC, Guralnic JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274:539–544.
- Kannel WB, Dawber TR, McGee DL, et al. Perspectives on systolic blood hypertension: The Framingham Study. *Circulation* 1980; 61:1179–1182.
- Franklin SS, Kahn SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354–360.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *JAMA* 2002; 287:356–259.
- Castelli WP, Wilson PWF, Levy D, Anderson K. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol* 1989; 63:12H–19H.
- Kannel WB. Epidemiologic relationship of disease among the different vascular territories. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol. II. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 1591–1599.
- Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, et al. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125:863–872.
- Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl C):C39–C43.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1997; 336:973–979.
- Weich GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042–1050.
- Leaverton PE, Sorlie PD, Kleinman JC, et al. Representativeness of the Framingham risk model for coronary heart disease mortality: a comparison with a national cohort study. *J Chronic Dis* 1987; 40:775–784.
- Brand RJ, Rosenmann RH, Sholtz RI, et al. Multivariate prediction of coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study compared to the findings of the Framingham Study. *Circulation* 1976; 53:348–355.
- Schulte H, Assmann G. CHD risk equations obtained from the Framingham Heart Study applied to PRO-CAM Study. *Cardiovascular Risk Factors* 1991; 1:126–133.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837–1847.
- Ho KL, Anderson KM, Grossman W, Levy D. Survival after onset of congestive heart failure in the Framingham Study. *Circulation* 1993; 88:107–115.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1994; 121:951–957.
- Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 5:1007–1019.
- Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416.



33. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995;332:1758–1766
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
35. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. For the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
36. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–3264.
37. Stassen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
38. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321–333.
39. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. For the Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–613.
40. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen, cigarette smoking and cardiovascular disease. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038–1043.
41. Kannel WB, Wilson PWF. Comparison of risk profiles for cardiovascular events: implications for prevention. In: Abboud FM, ed. *Advances in Internal Medicine*. Mosby Yearbook, Chicago, 1997, pp. 39–66.
42. Kannel WB, Wilson PWF. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992;124:768–774.
43. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000;85:251–255.
44. Kannel WB. Epidemiologic contributions to preventive cardiology and challenges for the 21st century. In: Wong, Black, Gardin, eds. *Practical Strategies in Preventing Heart Disease*. McGraw-Hill, New York, 2000, pp. 3–20.
45. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:1837.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АИМ	— атеротромботический инфаркт мозга
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ЗПА	— заболевание периферических артерий
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ИАП	— ингибитор активатора плазминогена
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ЛП (а)	— липопротеин (а)
НОПХ	— Национальная образовательная программа по холестерину
ОХ	— общий холестерин
САД	— систолическое артериальное давление
СН	— сердечная недостаточность
СРБ	— С-реактивный белок
СС	— сердечно-сосудистый
ССЗ	— сердечно-сосудистое заболевание
т-АП	— тканевой активатор плазминогенов
ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
Х-ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
Х-ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
АТР	— Adult Treatment Panel; Раздел лечения взрослых
JNC	— Joint National Committee; Объединенный национальный комитет



# II

---

## ФУНКЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

---



# 2

## Молекулярные и клеточные основы сократимости миокарда

*Arnold M. Katz, MD, DMed (Hon)*

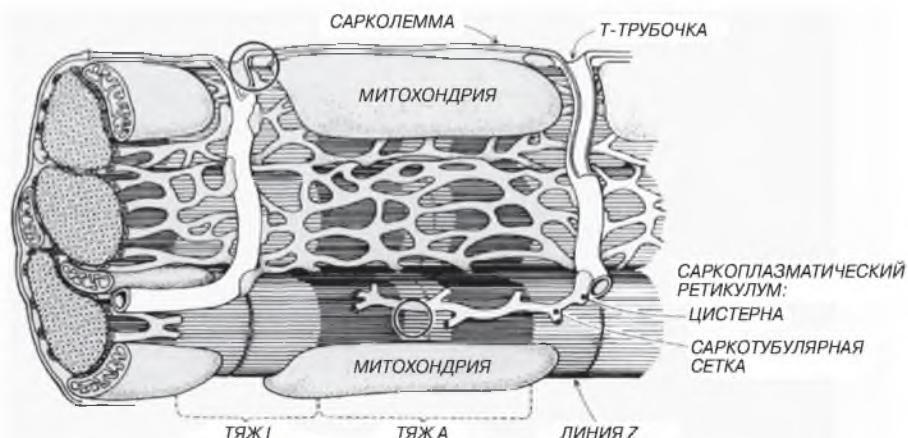
### ВВЕДЕНИЕ

Насосная функция сердца возможна благодаря взаимодействию между миозином, основным протеином толстых филаментов, и актином, формирующим основу тонких филаментов. Эти взаимодействия, активируемые кальцием, регулируются тропомиозином и тропонинами С, I и Т, которые присутствуют вместе с актином в тонких филаментах.

Сигнальный процесс, инициирующий сердечную систолу, называется сопряжением возбуждение-сокращение. Он начинается, когда потенциал действия деполяризует плазматическую мембрану. Открытие кальциевых каналов L-типа во время плато потенциала действия позволяет небольшому количеству кальция войти в цитозоль из внеклеточной жидкости. Этот кальций является триггером открытия каналов высвобождения кальция в саркоплазматическом ретикулуме, благодаря которым в цитозоль поступает намного большее количество этого активатора из запасов кальция в пределах внутриклеточных мембранных систем. Большинство кальция, который связывается с тропонином С в сердце взрослого человека, происходит из саркоплазматического ретикулума (цикл внутриклеточного кальция); лишь небольшая фракция входит в клетки из внеклеточной жидкости во время потенциала действия (цикл внеклеточного кальция).

Сердце расслабляется, когда кальций транспортируется из цитозоля. Большинство этого активатора транспортируется назад в саркоплазматический ретикулум с помощью АТФ-зависимого кальциевого насоса, находящегося в мембране саркоплазматического ретикулума. Меньшее количество кальция транспортируется из цитозоля во внеклеточное пространство с помощью кальциевого насоса плазматической мембраны и натриево-кальциевого обменника.

Традиционно считается, что сократительную способность сердца регулируют два механизма. Первый из них, зависящая от длины регуляция (закон сердца Старлинга), включается при изменении конечно-диастолического объема. Второй, изменения сократимости миокарда, имеет место, когда способность миокарда выполнять работу модифицируется не измененной длиной мышечного волокна, а иными факторами. Большинство быстро возникающих изменений сократимости миокарда являются следствием колебания количества кальция, доставляемого к сократительным протеинам во время сопряжения возбуждение-сокращение. Сократимость также регулируется посттрансляционными изменениями сократительных протеинов, ионными каналами, ионными насосами и обменниками, а также другими структурами, участвующими в сопряжении возбуждение-сокращение и расслаблении. Сократимость миокарда также модифицируется изменениями синтеза сократительных протеинов и мембранных структур, принимающих участие в сокращении, сопряжении возбуждение-сокращение и расслаблении. Эти медленно развивающиеся изменения



**Рис. 1.** Ультраструктура рабочей миокардиальной клетки. Сократительные протеины распределены в регулярном построении толстых и тонких филаментов (см. в поперечном сечении слева). Тяж А представляет зону саркомера, занятую толстыми филаментами, тогда как тяж І занят лишь тонкими филаментами, которые тянутся в направлении центра саркомера от линий Z, которые делят пополам каждый тяж І. Саркомер, функциональная единица сократительного аппарата, определяется как участок между двумя линиями Z. Он содержит два половинных тяжа І и один тяж А. Саркоплазматический ретикулум, мембранная сетка, окружающая сократительные протеины, состоит из саркокубулярной сетки в центре саркомера и субсарколеммной цистерны, примыкающей к поперечной трубчатой системе (Т-трубочки) и сарколемме. Мембрана, окружающая Т-трубочки, непосредственно продолжается в сарколемму, таким образом просвет Т-трубочек переносит внеклеточное пространство в направлении центра миокардиальной клетки. Митохондрии показаны в центре саркомера и в поперечном сечении слева. (Из Katz: N Engl J Med 1975;293:1184. Copyright 1975 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

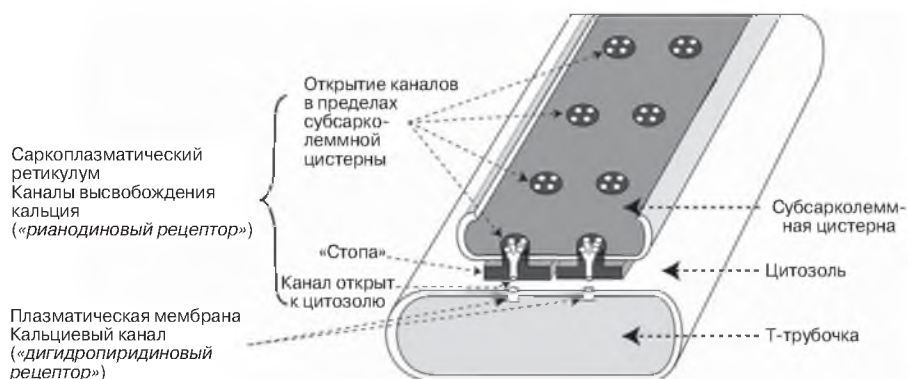
сократимости, которые имеют важное значение при гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, опосредуются через изменения сигнальной системы транскрипции.

## СТРУКТУРА МИОЦИТА

Работающие миокардиальные клетки предсердий и желудочков заполнены поперечно-полосатыми миофибриллами, содержащими сократительные протеины сердца (рис. 1). Процессы сопряжения возбуждения-сокращения и расслабления регулируются плазматической мембраной, отделяющей цитозоль от внеклеточного пространства, а также внутренними мембранами саркоплазматического ретикула. Митохондрии, ответственные за аэробный метаболизм и окислительное фосфорилирование, генерируют большинство аденозинтрифосфата (АТФ), являющегося источником химической энергии для сокращения и расслабления. За исключением состояний перегрузки кальцием, митохондрии не играют важной роли в контроле содержания кальция в цитозоле.

## Миофибриллы

Сократительные протеины организованы в толстые и тонкие филаменты, благодаря которым кардиомиоциты имеют характерный поперечно-полосатый вид (см. рис. 1). Более темные тяжи А содержат толстые филаменты, тогда как более слабо окрашенные тяжи І состоят из тонких филаментов (см. следующий параграф). Каждый тяж І пересекается узкой, темно окрашенной линией Z, тогда как широкий



**Рис. 2.** Схематическая диаграмма диады, видно каналы высвобождения кальция, через которые этот активатор покидает субсарколеммную цистерну саркоплазматического ретикулума. Эти внутриклеточные кальциевые каналы почти соответствуют кальциевым каналам L-типа плазматической мембраны. (Copyright © Arnold M. Katz, MD, модифицировано из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

тяж М занимает центр тяжа А. Морфологической единицей поперечно-полосатой мышцы является саркомер, который находится между двумя линиями Z; таким образом, каждый саркомер состоит из центрального тяжа А и двух соседних половинных тяжей I. Очень большой протеин, который называется титин, проходит через толстый филамент из линии Z и практически до центра тяжа А.

Толстые филаменты состоят в основном из миозина, тогда как тонкие филаменты состоят из двух нитей полимеризованного актина вместе с тропомиозином и комплексом тропонина. В состоянии покоя и при физиологической длине саркомеров тонкие филаменты тянутся от линий Z практически до центра тяжа А. Сокращение саркомера возникает, когда тонкие филаменты подтягиваются в направлении центра саркомера вследствие взаимодействий между толстыми и тонкими филаментами. При укороченной длине саркомера тонкие филаменты из двух тяжей I с каждой стороны от тяжа А перекрещиваются в центре саркомера.

На сокращение саркомера влияет движение поперечных мостиков, выступающих из толстых филаментов. Эти поперечные мостики, соответствующие головкам молекул миозина (см. ниже подраздел «Миозин»), взаимодействуют с актином, используя энергию, образующуюся при гидролизе АТФ. Этот процесс физиологически контролируется кальцием.

## Мембраны

В сердце взрослого человека сокращение и расслабление регулируются двумя мембранными системами: плазматической мембраной и саркоплазматическим ретикулумом (см. рис. 1). Плазматическая мембрана (саркоlemma) окружает клетку и, таким образом, отделяет цитозоль от внеклеточного пространства. Внутреннее пространство клетки пронизывают продолжения плазматической мембраны, которые называются системой поперечных трубочек (Т-трубочки). Т-трубочки открыты в направлении внеклеточного пространства, так что их просвет содержит внеклеточную жидкость. Потенциалы действия, активирующие сокращение, распространяются вдоль мембран Т-трубочек, что позволяет этим структурам передавать электрический сигнал во внутреннее пространство клетки. Специальные структуры, называемые диадами, формируются плазматической мембраной и саркоплазматическим ретикулумом (рис. 2). Эти структуры регулируют высво-

бождение кальция из внутриклеточных запасов во время сопряжения возбуждение-сокращение.

Кардиальный саркоплазматический ретикулум включает субсарколеммные цистерны, содержащие каналы высвобождения кальция, через которые кальций входит в цитозоль во время сопряжения возбуждение-сокращение, а также саркотубулярную сетку, окружающую сократительные протеины. Субсарколеммные цистерны также содержат связывающие кальций протеины, которые создают запас этого катиона-активатора. Мембраны саркотубулярной сетки содержат плотно упакованное построение АТФазных протеинов кальциевого насоса, расслабляющих сердце путем транспорта кальция из цитозоля в просвет саркоплазматического ретикулума.

## ФУНКЦИЯ МИОЦИТА

### Сократительные протеины

Сокращение и расслабление сердца определяются взаимодействием между семью протеинами (табл. 1). Эти протеины распознают появление кальция в цитозоле как сигнал для сокращения и используют химическую энергию, освобожденную при гидролизе терминальной фосфатной связи АТФ, чтобы инициировать физико-химические изменения, вызывающие развитие напряжения и укорочения.

### Миозин

Миозин, основной протеин толстого филамента, — это большая, удлинённая молекула, имеющая филаментозный «хвост» и спаренную глобулярную «головку» (рис. 3). Очищенный миозин способен гидролизировать АТФ и, таким образом, является АТФазным ферментом. Когда головки миозина взаимодействуют с актином, химическая энергия переходит в механическую энергию, которая делает возможным сокращение.

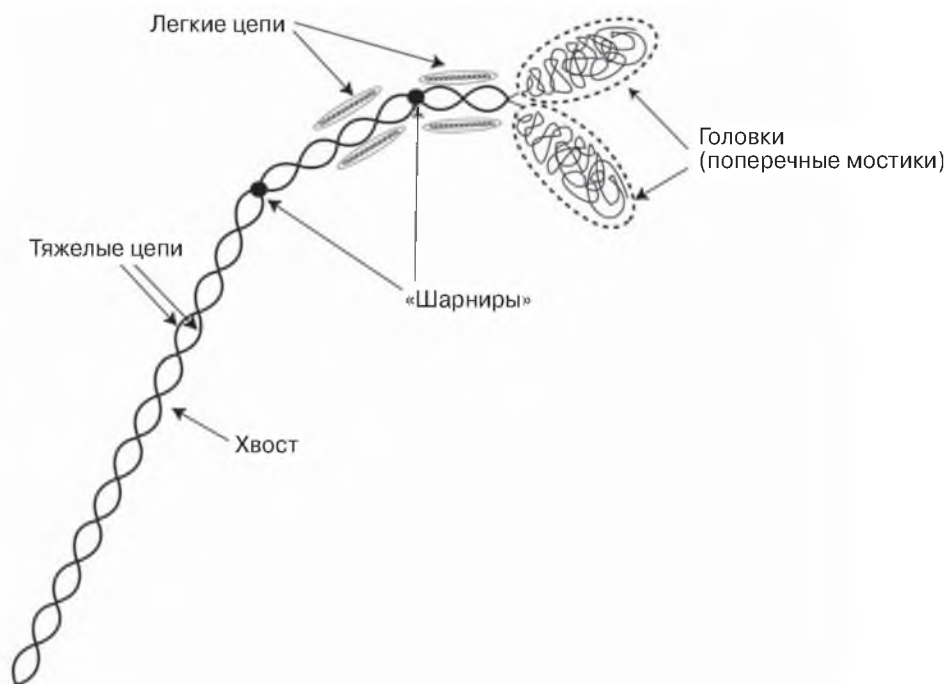
Каждая молекула миозина содержит две тяжелые и четыре легкие цепи. Тяжелые цепи удлиняют протяженность молекулы; в области головки тяжелые цепи создают поперечные мостики, выступающие из толстого филамента. Легкие цепи миозина являются субстратами для посттрансляционного фосфорилирования, регулирующего активность сократительных протеинов. Тяжелые и легкие цепи миозина отличаются среди различных типов мышц, между различными участками сердца и между соседними клетками. Сдвиг между изоформами этих протеинов играет важную роль в долгосрочных изменениях функции сердца, например при гипертрофии и сердечной недостаточности.

В жизнеспособной мышце миозин агрегирован в толстые филаменты, где хвосты переплетены, формируя ригидную основу, а головки выступают в виде поперечных мостиков (рис. 4). Поперечные мостики мышцы, находящейся в состоянии покоя,

Таблица 1  
Сократительные протеины сердца

Протеин	Локализация	Основные свойства
Миозин	Толстый филамент	Гидролизует АТФ, взаимодействует с актином
Актин	Тонкий филамент	Активирует миозиновую АТФазу, взаимодействует с миозином
Тропомиозин	Тонкий филамент	Модулирует взаимодействие актин-миозин
Тропонин С	Тонкий филамент	Связывает кальций
Тропонин I	Тонкий филамент	Ингибирует взаимодействие актин-миозин
Тропонин Т	Тонкий филамент	Связывает комплекс тропонина с тонким филаментом





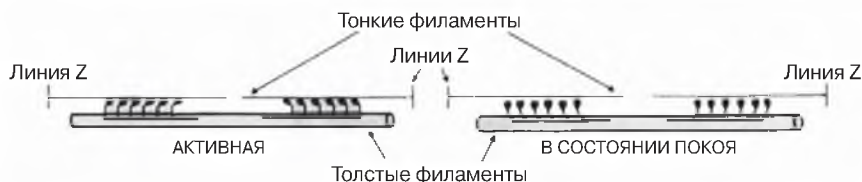
**Рис. 3.** Миозин — это удлиненная молекула, состоящая из двух тяжелых и четырех легких цепей. «Хвост» молекулы, состоящий из  $\alpha$ -спиральных участков тяжелых цепей, переходит в парную глобулярную «головку», которая создает поперечный мостик. Шарниры представляют собой точки гибкости, позволяющие двигаться поперечному мостику. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)



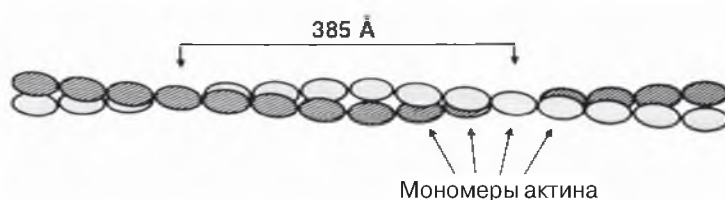
**Рис. 4.** Организация миозина в толстом филаменте, основание которого (очерчено пунктирными линиями) состоит из хвостов миозиновых молекул, имеющих противоположные полярности в двух половинках саркомера. Поперечные мостики представляют собой головки индивидуальных миозиновых молекул, которые выступают из длинной оси толстого филамента. Оголенная зона в центре толстого филамента, лишенная поперечных мостиков, возникает вследствие организации миозиновых молекул хвост-к-хвосту, которая уникальна для этой зоны толстого филамента. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

перпендикулярны к длинной оси толстого филамента, тогда как в активной мышце их положение сдвигается таким образом, что поперечные мостики могут «тащить» тонкие филаменты в направлении центра саркомера (рис. 5).

Тяжелые цепи являются основными детерминантами активности миозиновой АТФазы, скорости укорочения мышцы и сократимости миокарда. Изоформа высокой



**Рис. 5.** В мышце в состоянии покоя (справа) поперечные мостики выступают практически под прямыми углами к продольной оси толстого филамента. В активной мышце (слева) движение поперечных мостиков миозина тянет тонкие филаменты в направлении к центру саркомера. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)



**Рис. 6.** Полимеризованный актин формирует две нитки активных мономеров (овалы), обвитые вокруг друг друга. (Мономеры актина в двух нитках идентичны: одна нитка здесь затенена, чтобы проиллюстрировать двухнитчатую структуру полимеризованного актина). (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

АТФазы, тяжелая цепь  $\alpha$ -миозина, определяет скорость быстрого укорочения, высокой сократимости и эффективной сократимости против легкой нагрузки, тогда как изоформа низкой миозиновой АТФазы, которую называют тяжелой цепь  $\beta$ -миозина, ассоциируется с более низкой скоростью укорочения и сократимостью, но более высокой эффективностью развития напряжения при высоких нагрузках. Тяжелые цепи миозина в предсердиях человека являются преимущественно изоформами высокой АТФазы, тогда как желудочки человека содержат лишь небольшое количество тяжелых цепей быстрого  $\alpha$ -миозина. При заболеваниях сердца возникает сдвиг в изоформах этих протеинов; например при сердечной недостаточности повышенная экспрессия изоформы тяжелых цепей  $\beta$ -миозина снижает активность миозиновой АТФазы, измеренной *in vitro*, и снижает сократимость интактного сердца.

## Актин

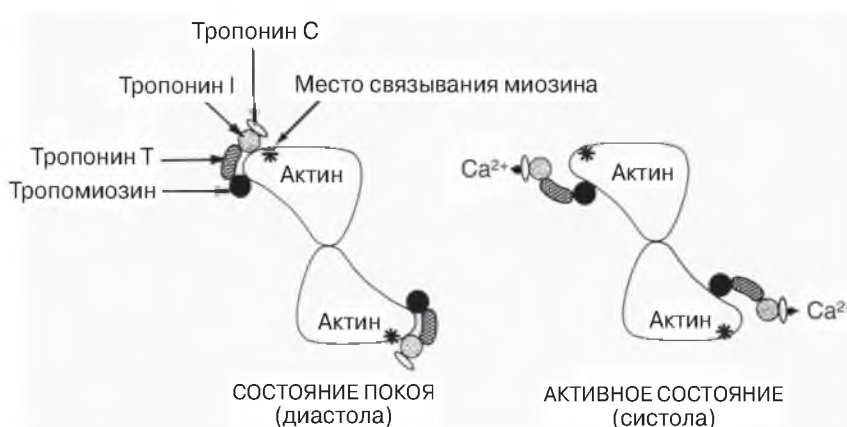
Актин является глобулярным протеином, при полимеризации которого формируется двухнитчатая макромолекулярная спираль, служащая основой тонкого филамента (рис. 6). Сердце взрослого человека содержит в основном  $\alpha$ -сердечный актин и только небольшое количество  $\alpha$ -скелетного актина.

## Тропомиозин

Тропомиозин является удлиненной молекулой, состоящей из двух спиральных пептидных цепей, которые могут содержать одну или обе изоформы, обозначаемые  $\alpha$  и  $\beta$ . В тонком филаменте одна молекула тропомиозина лежит в каждом из двух желобков между двумя нитками актина (рис. 7 и 8), где тропомиозин регулирует взаимодействия между миозиновыми поперечными мостиками и актином.



**Рис. 7.** Комплексы тропонина распределены через определенные интервалы в тонком филаменте вместе с актином и тропомиозином (темные линии в желобках между двумя нитками актина). (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)



**Рис. 8.** Поперечное сечение тонкого филамента в мышце, находящейся в состоянии покоя (слева), и в активной мышце (справа). В состоянии покоя комплексы тропонина удерживают молекулы тропомиозина в направлении периферии желобка между нитками актина, как бы предотвращая места связывания миозина на актине (звездочки) от взаимодействия с миозиновыми поперечными мостиками (не показаны). В активной мышце связывание кальция с тропонином С ослабляет связь тропонина I с актином, что вызывает структурную перестройку регуляторных протеинов, в результате чего тропомиозин сдвигается глубже в желобок между нитками актина. Эта перестройка раскрывает активные места на актине для взаимодействия с миозиновыми поперечными мостиками. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

## Комплекс тропонина

Тропонин включает три отдельных протеина (см. рис. 7 и 8). Если мышца находится в состоянии покоя, тропонин I вместе с тропомиозином обратимо ингибирует способность актина взаимодействовать с миозином. Тропонин Т связывает комплекс тропонина с тропомиозином, тогда как тропонин С, который является представителем семейства высокоаффинных кальций-связывающих протеинов и включает легкие цепи миозина и кальмодулин, содержит высокоаффинные кальций-связывающие места, позволяющие этому катиону инициировать сокращение. Последнее возникает, когда связывание кальция с тропонином С нивелирует ингибиторный эффект тропонина I, что позволяет актину взаимодействовать с миозиновыми поперечными мостиками (см. подраздел «Связывание кальция с тропонином»).

Тропонин принимает участие в нескольких посттрансляционных изменениях, регулирующих сократительную способность сердца. Фосфорилирование сердечного тропонина I циклической АМФ-зависимой протеинкиназой снижает чувствительность тропонина С к кальцию, что облегчает диссоциацию кальция во время расслабления. Этот эффект, наряду с фосфорилированием фосфоламбана в саркоплазматическом ретикулуме (см. ниже «АТФазы кальциевого насоса»), вносит вклад в люзитропный эффект  $\beta$ -адренергической стимуляции. Переключение между изоформами с вовлечением в процесс этих регуляторных протеинов может модифицировать сократимость путем изменения чувствительности кальция к развитию напряжения.

## **РЕГУЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ ПРОТЕИНОВ**

Сердце является функциональным синцитием, состоящим из миоцитов, сокращения которых не могут быть суммированы, поэтому сократительная функция сердца в основном регулируется модификациями взаимодействий между сократительными протеинами. Изменения способности кальция связываться с тропонином являются основными механизмами регулирования сократимости миокарда. Изменения конечно-диастолической длины волокна через изменения решетчатой структуры саркомеров представляют собой второй механизм, регулирующий сократительную способность сердца.

### ***Связывание кальция с тропонином***

Наиболее важными механизмами, регулируемыми взаимодействиями между сократительными протеинами, являются изменения в количестве кальция, доступного для связывания с тропонином С. При низких концентрациях кальция в цитозоле в мышце, находящейся в состоянии покоя, где высокоаффинные места связывания кальция на тропонине С не заняты, взаимодействия между актином и миозиновыми поперечными мостиками ингибированы тропомиозином и комплексом тропонина. Этот ингибиторный эффект нивелируется, когда связывание кальция с тропонином С инициирует кооперативные взаимодействия в тонком филаменте, которые сдвигают положение удлинённых молекул тропомиозина в желобках между двумя нитками полимеризованного актина (см. рис. 8). В мышце, находящейся в состоянии покоя, тропомиозин находится ближе к внешней части этих желобков, где он блокирует взаимодействия между толстыми и тонкими филаментами. Связывание кальция с тропонином С путем смещения тропомиозина в направлении центра желобков оголяет активные места на актине, которые получают способность взаимодействовать с миозиновыми поперечными мостиками. Сердце расслабляется, когда диссоциация кальция от тропонина С возвращает тропомиозин в его ингибиторное положение.

Количество кальция, высвобождаемое в цитозоль во время систолы в желудочке взрослого человека при базальных условиях, является достаточным, чтобы занять менее половины высокоаффинных мест связывания кальция на тропонине С. Поэтому основными детерминантами сократимости миокарда являются изменения количества кальция, высвобожденного во время сопряжения возбуждение-сокращение. Количество кальция, связанного с тропонином С, может также модифицироваться изменениями аффинности к кальцию мест связывания тропонина С; это может происходить в результате посттрансляционных изменений или сдвига между изоформами, вовлекающими комплекс тропонина.

### **Изменения, зависящие от длины: закон сердца Старлинга**

Второй механизм, регулирующий сократительную способность сердца, инициируется при изменении конечно-диастолического объема (взаимосвязь Франка-Старлинга). Этот механизм в основном связан с зависимыми от длины колебаниями чувствительности сократительных белков к кальцию, в основе которых лежат изменения решетчатой структуры саркомеров. Зависимые от длины колебания высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума играют минимальную роль во взаимосвязи Франка-Старлинга.

### **ВОЗБУЖДЕНИЕ, СОПРЯЖЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ-СОКРАЩЕНИЕ И РАССЛАБЛЕНИЕ**

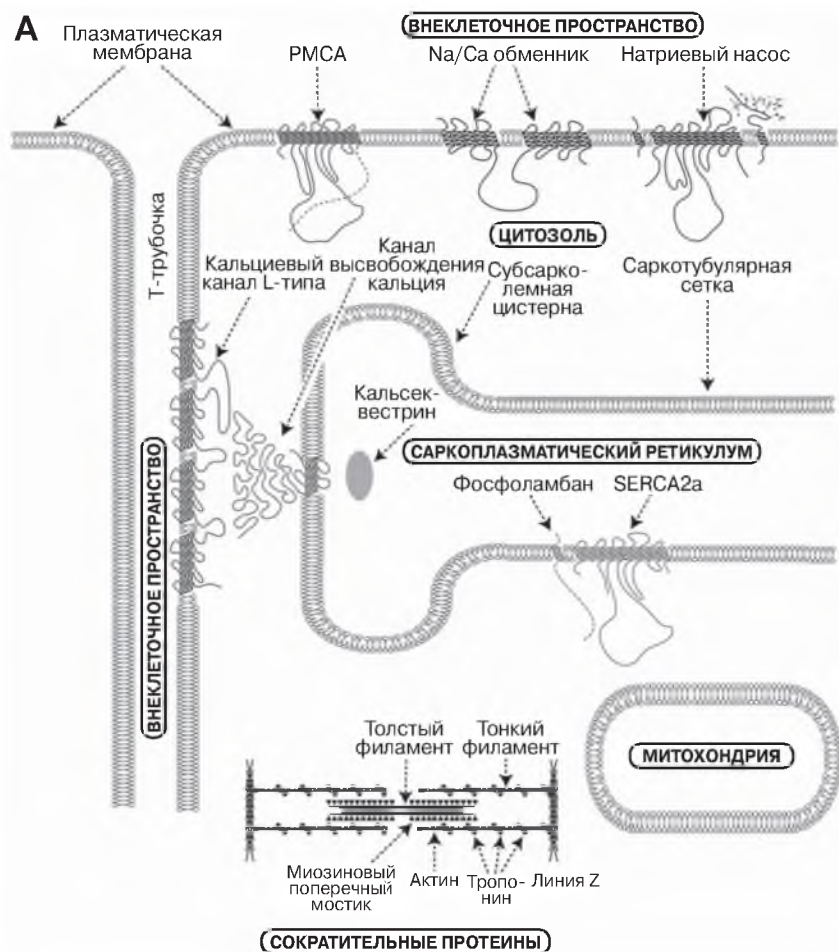
Сопряжение возбуждение-сокращение — процесс, инициирующий сокращение, возникает, когда кальций становится доступным для связывания с тропонином С. В отличие от более примитивных миоцитов, обнаруживаемых в гладких мышцах и сердце эмбриона, где кальций входит в цитозоль из внеклеточного пространства, большинство этого активатора в сердце взрослого человека происходит из внутриклеточных запасов в пределах саркоплазматического ретикулума. В рабочих клетках миокарда взрослого человека сокращение инициируется, когда открываются натриевые каналы плазматической мембраны под влиянием потенциала действия, распространяющегося вдоль плазматической мембраны. Результирующее движение натрия в цитозоль генерирует направленный внутрь электрический ток, деполяризирующий мембрану, в результате чего открываются кальциевые каналы L-типа плазматической мембраны. Кальций, входящий в клетку через эти каналы, связывается с внутриклеточными каналами высвобождения кальция в саркоплазматическом ретикулуме и открывает их. Последнее обеспечивает намного более выраженный приток кальция в цитозоль, чем поступление кальция через плазматическую мембрану. Таким образом, большее количество кальция, связываемого с тропонином С в сердце взрослого человека, происходит из внутриклеточных запасов.

Сердце расслабляется, когда зависимые от энергии кальциевые насосы и обменники снижают концентрацию кальция в цитозоле, в результате чего происходит диссоциация кальция от тропонина С. Расслабление не является простой реверсией процессов, вовлеченных в сопряжение возбуждение-сокращение, поскольку в доставке кальция в цитозоль и удалении кальция из цитозоля принимают участие различные структуры.

### **Энергетика**

Концентрация кальция во внеклеточном пространстве и в пределах просвета саркоплазматического ретикулума составляет  $>1$  мМ, что приблизительно в 100 раз больше, чем концентрация кальция, необходимая для насыщения тропонина С (прибл. 10 мкМ), и в 5000 раз выше, чем концентрация кальция в цитозоле сердца, находящегося в состоянии покоя (прибл. 0,2 мкМ). Поэтому приток кальция, который активирует сокращение, является пассивным (вниз), тогда как приток кальция, который расслабляет сердце, является активным (вверх) и, таким образом, требует расходования энергии.

Расслабление, как и сокращение, также требует энергии, но энергия используется во время систолы и диастолы различными структурами и различными путями. Энергия, расходуемая на выполнение механической работы во время систолы, используется сократительными протеинами для развития напряжения и укорочения,

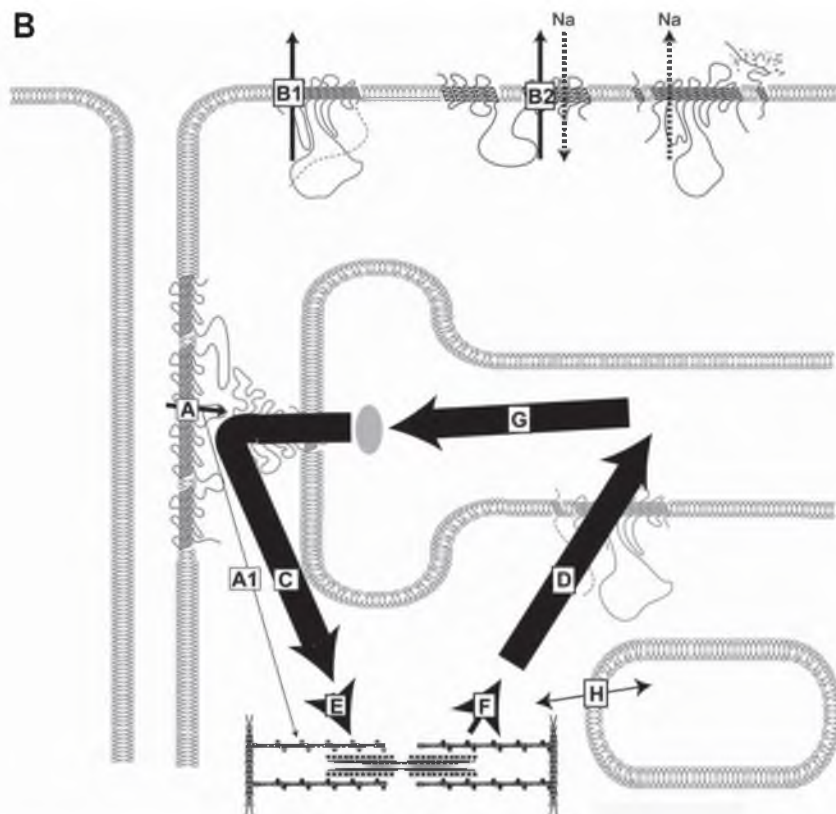


**Рис. 9.** Схематическая диаграмма, на которой показаны ключевые структуры (A) и притоки кальция (B), контролируемые сопряжение возбуждения-сокращения сердца и расслабления. «Скопления» кальция обозначены жирными заглавными буквами (A). PMCA — АТФаза кальциевого насоса плазматической мембраны.

тогда как энергия для притока кальция вверх, расслабляющего сердце, используется зависимыми от энергии ионными насосами и обменниками для выполнения осмотической работы, необходимой для транспорта этого активатора из цитозоля.

### Циклы кальция при сопряжении возбуждения-сокращения и расслабления

Поступление кальция и удаление кальция из цитозоля, как уже отмечалось в начале этого подраздела, не являются простой реверсией одного и того же процесса; наоборот, они выполняются различными структурами. Эти процессы можно рассматривать как два отдельных цикла кальция (рис. 9). При «внеклеточном цикле кальция» кальций входит и выходит из цитозоля, проходя через плазматическую мембрану, а внеклеточная жидкость представляет собой практически неограниченный запас кальция. При «внутриклеточном цикле кальция» активатор входит в цитозоль и выходит из него из намного более ограниченного запаса в пределах сар-



**Рис. 9. (Продолжение)** На В: толщина стрелок указывает на величину притока кальция, тогда как их вертикальная ориентация описывает их энергетику: стрелки вниз представляют пассивный приток кальция, а стрелки вверх — зависимый от энергии активный транспорт кальция. Большинство кальция, который входит в клетку из внеклеточной жидкости через кальциевые каналы L-типа (стрелка А), запускает процесс высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума; лишь небольшая часть непосредственно активирует сократительные протеины (стрелка А1). Кальций активно транспортируется обратно во внеклеточную жидкость АТФазой кальциевого насоса плазматической мембраны (стрелка В1) и  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обменником (стрелка В2). Натрий, который входит в клетку в обмен на кальций (пунктирная линия), выкачивается из цитозоля натриевым насосом. Два потока кальция регулируются саркоплазматическим ретикулумом: выход кальция из субсарколеммной цистерны через каналы высвобождения кальция (стрелка С) и захват кальция в саркотубулярную сетку специфической АТФазой (стрелка D). Происходит диффузия кальция в пределах саркоплазматического ретикулума из саркотубулярной сетки в субсарколеммную цистерну (стрелка G), в которой он хранится в комплексе из кальсеквестрином и другими связывающими кальций протеинами. Связывание кальция (стрелка E) и его диссоциация из высокоаффинных мест тропонина С, с которыми связывается кальций (стрелка F), активирует и ингибирует взаимодействия сократительных протеинов. Движение кальция в митохондриях и из них (стрелка H) является буфером концентрации кальция в цитозоле. Цикл внеклеточного кальция состоит из стрелок А, В1 и В2, тогда как цикл внутриклеточного кальция включает стрелки С, E, F, D и G. (Модифицировано из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

коплазматического ретикулума. Кальций, входящий в цитозоль из внеклеточного пространства, является лишь небольшой добавкой к тому кальцию, который активирует сокращение. Наоборот, основная роль притока кальция через кальциевые каналы L-типа — выступать триггером высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума.

**Таблица 2**  
**Структурно-функциональные связи в сопряжении возбуждения-сокращения**  
**работающего кардиомиоцита**

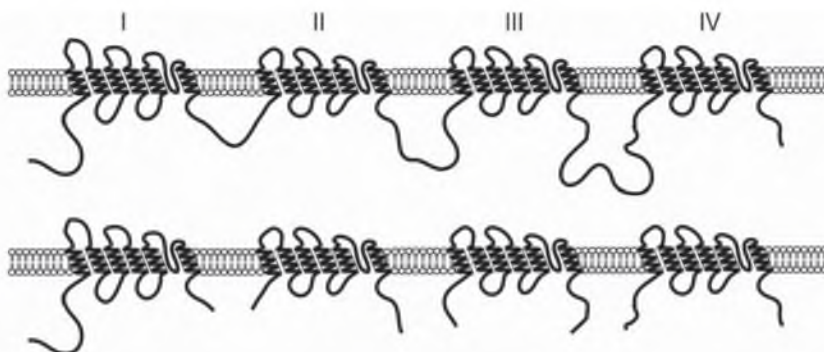
<i>Структура</i>	<i>Роль в систоле</i>	<i>Роль в диастоле</i>
Миофиламенты		
Актин и миозин	Сокращение	
Тропонин С	Рецептор кальция	
Другие протеины	Регулирование	
Плазматическая мембрана		
Сарколемма		
Натриевые каналы	Деполаризация	
	Открывает кальциевые каналы	
Кальциевые каналы	Плато потенциала действия	
	Иницированное кальцием	
	высвобождение кальция	
Кальциевый насос (PCMA)		Удаление кальция
Натриево-кальциевый обменник	Вхождение кальция	Удаление кальция
Калиевые каналы		Реполаризация
Натриевый насос		Градиент натрия для Na <sup>+</sup> -Ca <sup>2+</sup> обменника
Поперечная трубочка		
Натриевые каналы	Распространение	
	потенциала действия	
Кальциевые каналы	Иницированное кальцием	
	высвобождение кальция	
Саркоплазматический ретикулум		
Субсарколеммная цистерна		
Канал высвобождения кальция	Высвобождение кальция	
Саркотубулярная сетка		Удаление кальция
Кальциевый насос (SERCA)		

Функциональная связь между деполаризацией плазматической мембраны (потенциал действия) и высвобождением кальция из внутриклеточных запасов обеспечивается диадами (см. подраздел «Мембраны»). Открытие кальциевых каналов L-типа в плазматической мембране при деполаризации мембраны приводит к поступлению небольшого количества кальция в цитозоль. Большинство этого кальция «разбрызгивается» на каналы высвобождения кальция в субсарколеммных цистернах саркоплазматического ретикулума, которые в диадах находятся рядом с кальциевыми каналами L-типа плазматической мембраны (см. рис. 2). Связывание этого небольшого количества кальция открывает каналы высвобождения кальция, которые доставляют намного большие количества кальция в цитозоль из запасов, содержащихся в пределах саркоплазматического ретикулума. Эта амплификация, которую часто называют «индуцированное кальцием высвобождение кальция», обеспечивает большую часть кальция, активирующего сокращение.

### **Структуры, вовлеченные в процессы сопряжения** **возбуждения-сокращения и расслабления**

Кальциевые каналы L-типа, выявляемые в плазматической мембране, структурно отличаются от каналов высвобождения кальция в саркоплазматическом ретикулуме (табл. 2). Обе мембраны содержат АТФ-зависимые кальциевые насосы, которые, хотя и регулируются по-разному, являются членами семейства АТФаз ионных насосов, которые также включают натриевый насос (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза). Основная система, транспортирующая кальций из цитозоля во внеклеточное пространство, это





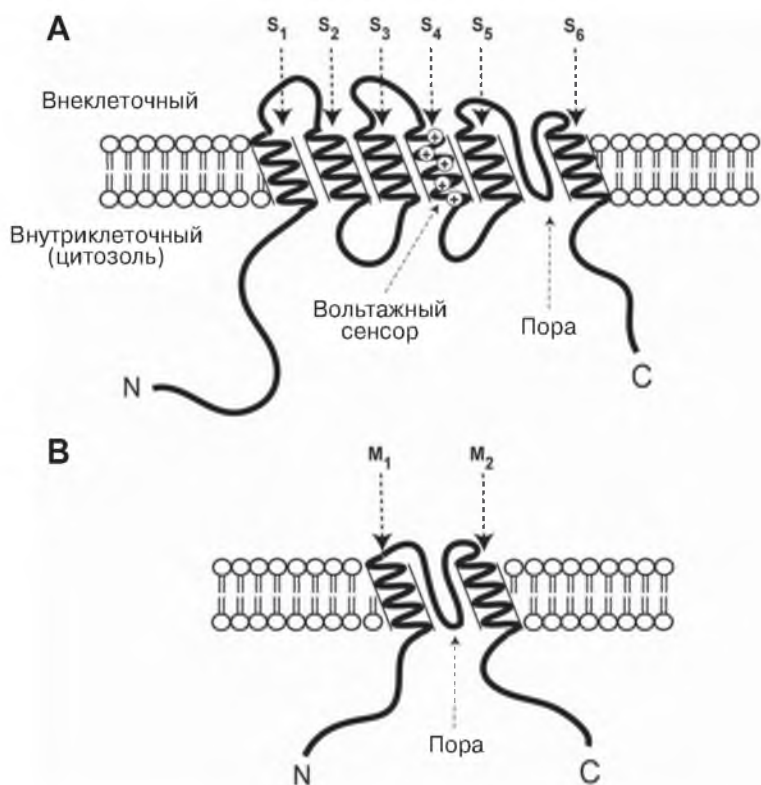
**Рис. 10.** Схематическое представление двух типов вольтаж-контролируемых ионных каналов. Сверху: Натриевые и кальциевые каналы являются ковалентно связанными тетрамерами, которые состоят из четырех гомологичных доменов (под номерами I-IV), каждый из которых содержит шесть  $\alpha$ -спиральных трансмембранных сегментов. Снизу: Основной класс калиевых каналов также состоит из четырех гомологичных доменов, за исключением того, что, в отличие от каналов, показанных сверху, эти домены ковалентно не связаны. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

$\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обменник, который не имеет эквивалента в саркоплазматическом ретикулуме. В отличие от плазматической мембраны, где поток кальция генерирует электрический ток (то есть является электрогенным), мембрана саркоплазматического ретикулума содержит неселективные анионные каналы, которые нейтрализуют перенос заряда, ассоциированный с трансмембранным движением кальция.

### Ионные каналы плазматической мембраны

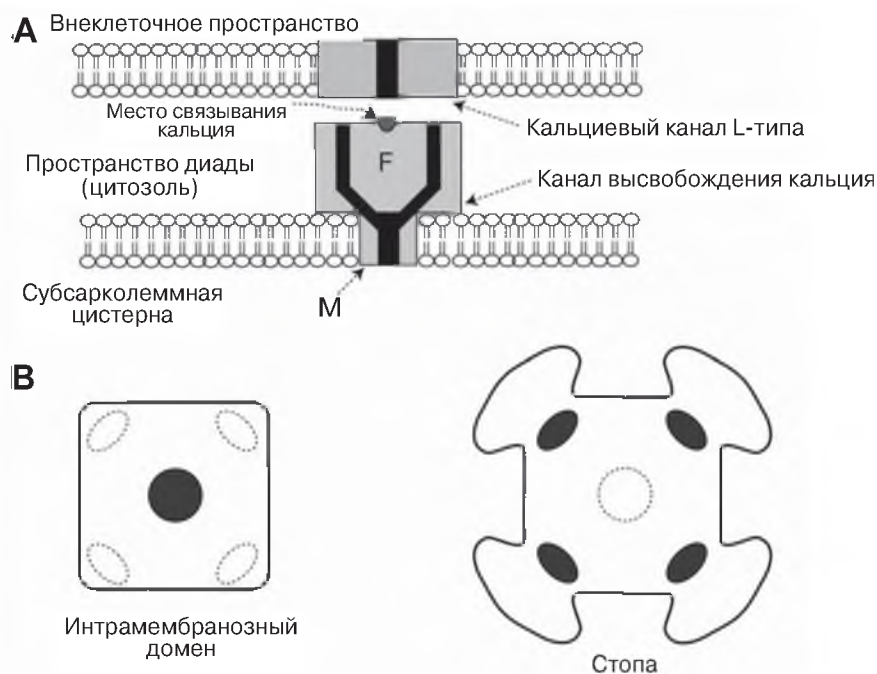
Ионные каналы плазматической мембраны, которые обычно именуется по переносимым ионам (см. табл. 2), являются олигомерами, содержащими до 5 субъединиц, обозначаемыми  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Ионы проходят гидрофобную сердцевину двухслойной мембраны через ионоселективные поры, содержащиеся в пределах больших протеинов (в различных каналах называются  $\alpha$  или  $\alpha_1$ ). Приток ионов через эти каналы контролируется изменениями мембранного потенциала. Эти вольтаж-зависимые реакции контролируются структурами, которые обычно называют воротами активации и инактивации и которые открывают, закрывают и инактивируют каналы (см. ниже).

Альфа- и  $\alpha_1$ -субъединицы натриевых и кальциевых каналов, а также калиевый канал замедленной ректификации (рис. 10) состоят из четырех доменов, каждый из которых содержит шесть  $\alpha$ -спиральных трансмембранных сегментов (рис. 11). «Поры» каналов состоят из  $\alpha$ -спиральных трансмембранных сегментов  $S_5$  и  $S_6$  и промежуточной последовательности аминокислот. Трансмембранные сегменты  $S_4$ , богатые положительно заряженными аминокислотами, представляют собой «вольтажные сенсоры», которые открывают канал в ответ на деполяризацию мембраны. Несколько классов ионных каналов инактивируются внутриклеточной пептидной цепью, связывающей домены III и IV, которые в деполяризованной клетке подвергаются конформационному изменению, чтобы создать «инактивационную частицу», блокирующую внутреннее отверстие поры. Четыре домена субъединиц  $\alpha$  и  $\alpha_1$  большинства натриевых и кальциевых каналов плазматической мембраны связаны ковалентно в один большой протеин (см. рис. 10), тогда как домены калиевых каналов замедленной ректификации, которые также функционируют как тетрамеры, ковалентно не связаны.



**Рис. 11.** Схематическое представление двух типов доменов ионных каналов. (А) Домены в натриевых и кальциевых каналах, а также калиевом канале замедленного ректификатора содержат шесть трансмембранных  $\alpha$ -спиралей. Положительно заряженный трансмембранный сегмент  $S_4$  в каждом из этих доменов обеспечивает вольтажный сенсор, отвечающий на деполяризацию мембраны открытием канала. «Зона поры» состоит из трансмембранных сегментов  $S_5$  и  $S_6$  и промежуточной петли, которая «погружается» в двухслойную мембрану. (В) Калиевые каналы внутреннего ректификатора состоят из меньших доменов, которые гомологичны трансмембранным сегментам  $S_5$  и  $S_6$  большего домена, показанного на А. Этот домен является преимущественно порой, состоящей из трансмембранных сегментов  $M_1$  и  $M_2$  вместе с промежуточной петлей. Отсутствие заряженного трансмембранного сегмента, гомологичного сегменту  $S_4$ , объясняет, почему реакция каналов внутреннего ректификатора на деполяризацию мембраны отличается от реакции каналов, состоящих из больших доменов, показанных на А. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

Существует несколько классов кальциевых каналов плазматической мембраны. В сердце наиболее важными являются кальциевые каналы L-типа, названные так вследствие их относительно долго сохраняющегося открытия. Эти каналы связывают известные классы блокаторов кальциевых каналов (дигидропиридины, такие как нифедипин, фенилалкиламины, такие как верапамил, и бензотиазепины, такие как дилтиазем) и их иногда называют *дигидропиридиновыми рецепторами* вследствие высокой аффинности к связыванию с этим классом блокаторов кальциевых каналов. Второй класс кальциевых каналов, которые называются каналами Т-типа, открывается лишь транзиторно; эти каналы играют важную роль в синоатриальном узловом пейсмекере, но они практически отсутствуют в работающих миоцитах желудочков. Содержание каналов Т-типа увеличивается в гипертрофированном сердце, где они, как считается, принимают участие в пролиферативном сигналировании.



**Рис. 12.** Схематическое представление канала высвобождения кальция (рианодинный рецептор, или протеин стопы) в диаде. (А) Вид диады в плоскости двухслойной мембраны, демонстрирующий плазматическую мембрану (сверху) и субсарколеммную цистерну (снизу). Первая содержит кальциевые каналы L-типа, которые доставляют кальций к местам связывания на каналах высвобождения кальция саркоплазматического ретикулума. Каждый из последних является тетрамерной структурой, содержащей интрамембранный домен (М) и большую стопу (F). Открытие канала саркоплазматического ретикулума открывает поры (темные зоны). (В) Внутриклеточный канал высвобождения кальция, изображенный как бы из просвета субсарколеммной цистерны, который смотрит на интрамембранный домен (слева), и из цитозольного пространства в пределах диады, который смотрит на стопу. Интрамембранный домен содержит центральный канал, тогда как имеются четыре радиальных канала в пределах стопы. (Из Katz, *Physiology of the Heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

В сердце содержится даже большее разнообразие калиевых каналов. Они включают калиевые каналы замедленной ректификации, которые проявляют ректификацию наружу. Последний термин имеет отношение к способности этих каналов открываться в ответ на мембранную деполяризацию, которая генерирует электрический ток, восстанавливающий потенциал покоя. Другой класс калиевых каналов, обозначаемый как каналы ректификации внутрь, открыт, когда клетка в состоянии покоя, но закрывается в ответ на деполяризацию; закрытие этих каналов удлиняет потенциал действия сердца и способствует характерной фазе плато. Основные субъединицы калиевых каналов ректификации внутрь меньше, чем субъединицы калиевых каналов замедленной ректификации, и состоят из участков, гомологичных  $\alpha$ -спиральным трансмембранным сегментам  $S_5$  и  $S_6$  и промежуточной последовательности аминокислот, которые отвечают области поры больших доменов каналов (см. рис. 11).

### Внутриклеточные каналы высвобождения кальция

Внутриклеточные кальциевые каналы, контролирующие выход кальция из саркоплазматического ретикулума, существенно отличаются от кальциевых каналов

в плазматической мембране. Первые, которые называются каналами высвобождения кальция, включают по меньшей мере два класса связанных протеинов. *Рианодиновые рецепторы*, названные таким образом, поскольку они связываются с этим растительным алкалоидом, опосредуют сопряжение возбуждения-сокращения путем высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулула. Меньший класс внутриклеточных кальциевых каналов активируется инозитолтрифосфатом ( $\text{InsP}_3$ ) и поэтому они называются  $\text{InsP}_3$ -рецепторы. И рианодиновые рецепторы, и  $\text{InsP}_3$ -рецепторы являются тетрамерными структурами, в которых четыре субъединицы окружают центральную пору, через которую проходит кальций, когда канал открыт (рис. 12).

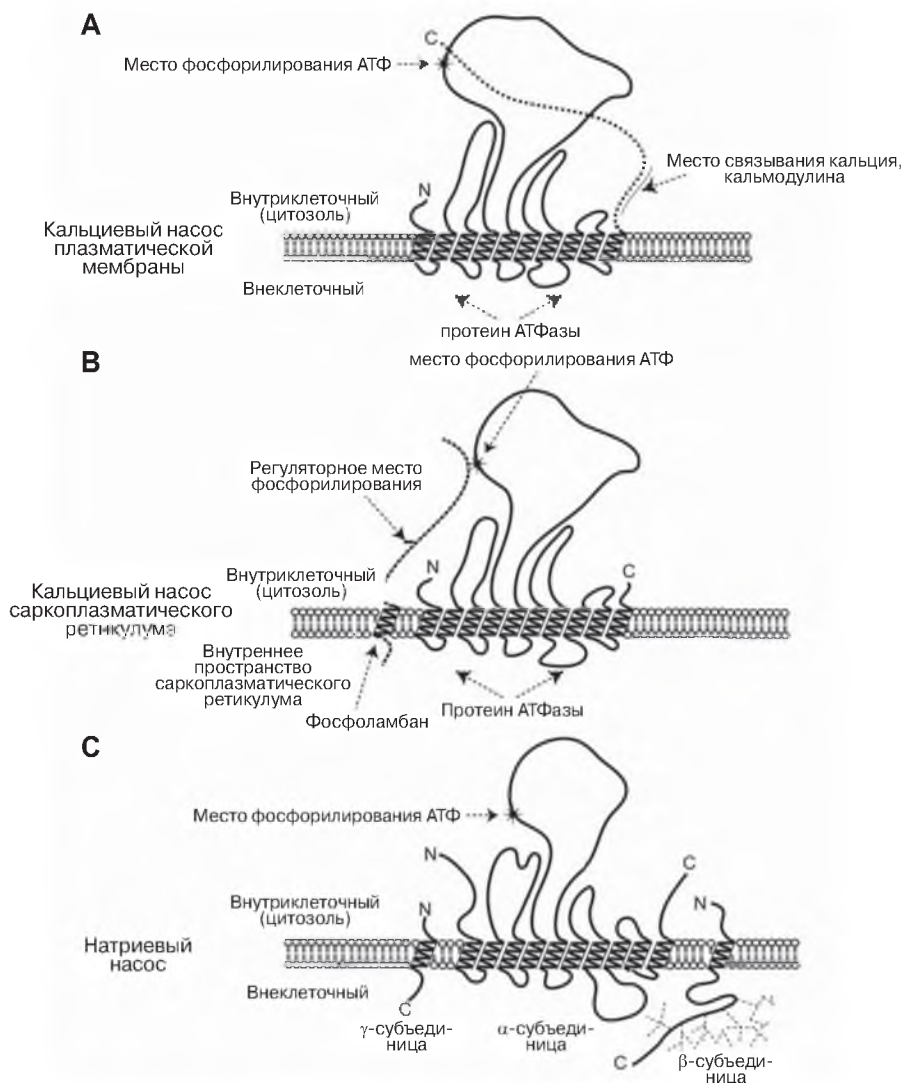
Взрывоподобная сократительная реакция сердечной и скелетных мышц инициируется открытием рианодинового рецептора, тогда как меньшие  $\text{InsP}_3$ -рецепторы инициируют более медленную сократительную реакцию в гладких мышцах. В сердце медленный приток кальция через  $\text{InsP}_3$ -рецепторы может, подобно вхождению кальция через кальциевые каналы Т-типа, регулировать пролиферативные реакции, такие как рост клеток, дифференциация и запрограммированная смерть клеток (апоптоз).

### **АТФазы кальциевого насоса**

АТФазы кальциевого насоса, выявленные в кардиомиоцитах, являются членами семейства ионных насосов Р-типа, состоящих из 10 простирающихся через мембрану  $\alpha$ -спиралей и большой пептидной цепи, выступающей в цитозоль (рис. 13). Последняя содержит места АТФаз, которые обеспечивают химическую энергию для активного транспорта ионов. Ионные насосы Р-типа используют подобные механизмы реакции, чтобы обеспечить сопряжение гидролиза высокоэнергетической фосфатной связи АТФ с ионным транспортом. Кальциевый насос сердечной плазматической мембраны, который называется РМСА, больше, чем кальциевый насос саркоплазматического ретикулула, обозначаемый как SERCA. Кальциевый насос саркоплазматического ретикулула стимулируется, когда циклическая АМФ-зависимая протеинкиназа А катализирует фосфорилирование небольшого мембранного протеина — фосфоламбана, который после фосфорилирования ускоряет захват кальция SERCA. Фосфорилирование фосфоламбана опосредует инотропный и люзитропный эффекты  $\beta$ -адренергической стимуляции, ускоряя выкачивание кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум и увеличивая запасы кальция в саркоплазматическом ретикулуме, — эффекты, способствующие люзитропному и инотропному действию симпатической стимуляции. Фосфоламбан также может быть фосфорилирован кальций-кальмодулин-зависимыми протеинкиназами. АТФаза кальциевого насоса плазматической мембраны регулируется ингибиторным местом, локализуемым на С-терминальном домене молекулы, который после связывания с кальций-кальмодулиновым комплексом стимулирует транспорт кальция из цитозоля. Эти активируемые кальцием реакции способствуют удалению кальция из цитозоля перегруженных кальцием клеток.

### **Натриево-кальциевый обменник**

На большую часть транспорта кальция из цитозоля во внеклеточное пространство имеет влияние  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обменник, который использует осмотическую энергию, образованную градиентом натрия через плазматическую мембрану, чтобы обеспечить энергию, необходимую для транспорта кальция «вверх». Окончательным источником энергии для выхода кальция из цитозоля через обменник является градиент натрия, созданный натриевым насосом (см. ниже).



**Рис. 13.** Молекулярная структура трех протеинов АТФазного насоса Р-типа. Кальциевый насос плазматической мембраны (А), кальциевый насос саркоплазматического ретикулума (В) и α-субъединица натриевого насоса (С) содержат 10 проникающих через мембрану α-спиралей в пределах плоскости двухслойной мембраны. Во всех трех протеинах большая цитозольная петля между четвертой и пятой проникающих через мембрану спиральями содержит активные места, которые фосфорилируются АТФ, чтобы обеспечить энергию для активного транспорта. В кальциевом насосе плазматической мембраны (А) участок цепи С-терминального пептида обеспечивает регуляторное место, которое связывает комплекс кальций-кальмодулин. Фосфоламбан, регулирующий кальциевый насос саркоплазматического ретикулума (В), имеет последовательность, подобную С-терминальному участку кальциевого насоса плазматической мембраны. Натриевый насос состоит из трех субъединиц: большая α-субъединица содержит места связывания натрия-калия, АТФ и сердечных гликозидов. Гликозилированная β-субъединица и маленькая α-субъединица регулируют активность натриевого насоса. (Из Katz, Physiology of the Heart, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

Натриево-кальциевый обменник, который структурно отличается от АТФазы кальциевого насоса, является большим мембранным протеином, содержащим 12  $\alpha$ -спиральных трансмембранных сегментов.

Натриево-кальциевый обменник генерирует небольшой ионный электрический ток, поскольку обменник транспортирует три иона натрия в обмен на один ион кальция. Эта электрогенность имеет несколько важных последствий. Поскольку отрицательный внутриклеточный потенциал в сердце в состоянии покоя имеет тенденцию «затягивать» натрий в клетку, обменник способствует выходу кальция из клетки во время диастолы; реверсия мембранного потенциала во время систолы, когда внутренняя часть клетки становится положительно заряженной, имеет противоположный эффект, способствующий притоку кальция. Электрогенность обменника также играет важную роль, вызывая аритмии в перегруженных кальцием сердцах, где усиленный выход кальция из клетки генерирует направленный внутрь электрический ток, способный вызвать последеполаризации. Последние, возникающие в «уязвимый период» в конце потенциала действия, представляют собой важную причину внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью.

### **НАТРИЕВЫЙ НАСОС**

Натриевый насос (его также называют  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФаза}$ ) является ионным насосом Р-типа (см. рис. 13), осуществляющим транспорт натрия «вверх» из клетки во внеклеточную жидкость в обмен на калий, доставляемый в цитозоль. Помимо осмотической работы, проделанной для перекачивания натрия и калия против их химических градиентов, энергия также необходима, чтобы удалять ионы натрия из негативно заряженного внутреннего пространства клетки, находящейся в состоянии покоя. Эта электрическая работа сведена до минимума, поскольку насос обменивает натрий на калий. Поскольку из клетки выкачивается три иона натрия в обмен на два иона калия, натриевый насос генерирует небольшой направленный наружу (реполяризующий) электрический ток.

Натриевый насос удаляет натрий, который входит в клетку во время каждого восходящего колена потенциала действия, и вводит калий в клетку, чтобы заместить калий, вышедший из клетки во время реполяризации. Градиент натрия, генерированный натриевым насосом, также связан с активным транспортом через плазматическую мембрану нескольких молекул, особенно кальция (см. подраздел «Натриево-кальциевый обменник»). Эти дополнительные функции притока в клетку натрия объясняют, почему насос обменивает больше натрия, чем калия.

### **ПРОТЕИНЫ ХРАНЕНИЯ КАЛЬЦИЯ В ПРЕДЕЛАХ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА**

Некоторое количество кальция, который сохраняется в саркоплазматическом ретикулуме, является свободным (ионизированным), но большая часть этого активатора ассоциируется с кальций-связывающими протеинами, такими как кальсеквестрин, кальретикулин и богатый гистидином кальций-связывающий протеин. Эти кальций-связывающие протеины концентрируются в субсарколеммных цистернах, где они обеспечивают запас кальция, доступный для высвобождения через каналы высвобождения кальция.

### **МИТОХОНДРИИ**

Митохондрии, функция которых в сердце прежде всего связана с регенерацией АТФ, также могут захватывать кальций. Однако аффинность кальция к захвату ми-

тохондриями низкая. Таким образом, осуществляется очень незначительный митохондриальный транспорт кальция при физиологических концентрациях кальция в цитозоле. Хотя эти продуцирующие энергию структуры в норме не играют роли в сопряжении возбуждение-сокращение, в условиях перегрузки кальцием митохондрии могут захватывать некоторую часть избыточного кальция из цитозоля, чтобы защитить миокард от вредных последствий избытка кальция.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bers DM. Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force, 2nd ed. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, 2001.
- Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol* 1998;275: F633–F650.
- Egger M, Niggli E. Regulatory function of Na-Ca exchange in the heart: milestones and outlook. *J Memb Biol* 1999;168:107–130.
- Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, Sunderland, MA, 2001.
- Katz AM. *Physiology of the Heart*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
- Langer GA, ed. *The Myocardium*. Academic Press, San Diego, 1997.
- Opie LH. *Heart Physiology: From Cell to Circulation*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Pogwizd SM, Bers DM. Na/Ca exchange in heart failure: contractile dysfunction and arrhythmogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2002;976:454–465.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АМФ — аденозинмонофосфат
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АТФаза — аденозинтрифосфатаза
- InsP<sub>3</sub> — inositol trisphosphate; инозитолтрифосфат
- PMCA — plasma membrane calcium pump ATPase;  
АТФаза кальциевого насоса плазматической мембраны
- SERCA — sarco[endo]plasmic reticulum calcium ATPase;  
кальциевая АТФаза сарко[эндо]плазматического ретикулума





# 3

---

## Функция желудочков сердца

---

Lionel H. Opie, MD, DPhil

### ВВЕДЕНИЕ

#### Сокращение желудочка

Основными кардиальными событиями цикла Уиггера (Wiggers) (рис. 1) являются: (1) сокращение левого желудочка (ЛЖ), (2) расслабление ЛЖ и (3) наполнение ЛЖ. Естественной отправной точкой при этом является поступление ионов кальция и их контакт с сократительным белком, в результате чего запускается взаимодействие актина с миозином и сокращение ЛЖ. Во время начальной фазы сокращения происходит нарастание давления в полости ЛЖ до уровня, превышающего давление в левом предсердии (ЛП) (в норме 10–15 мм рт. ст.), что приводит к закрытию митрального клапана. Поскольку в это время и митральный и аортальный клапаны являются закрытыми, объем ЛЖ не может изменяться, поэтому сокращение должно быть изоволюмическим (греч. изо — равный), пока давление в ЛЖ не превысит давление в аорте и не заставит открыться аортальный клапан. С момента открытия аортального клапана кровь быстро устремляется из ЛЖ в аорту, что соответствует фазе *максимального или быстрого изгнания*. Скорость изгнания крови определяется как градиентом давления через аортальный клапан, так и эластическими свойствами аорты, которая претерпевает систолическое растяжение.

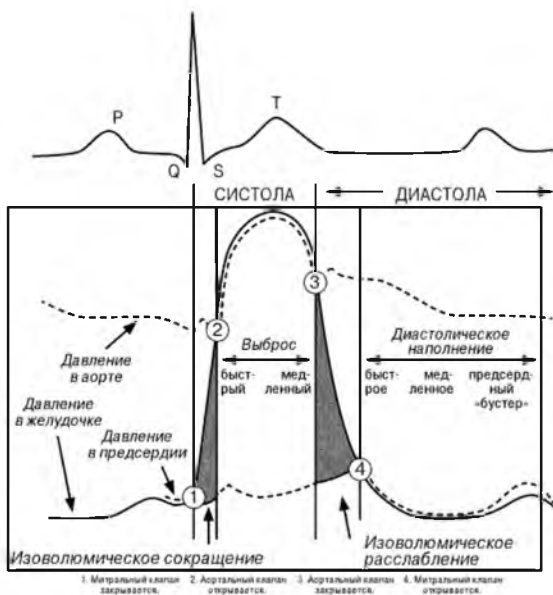
#### Расслабление желудочка

После достижения пика давления в ЛЖ оно начинает падать. По мере того, как цитозольный кальций захватывается саркоплазматическим ретикуломом (СПР) под действием активного фосфоламбана, все больше и больше мышечных волокон вступают в состояние расслабления. В результате этого скорость изгнания крови в аорту падает (фаза *замедленного изгнания*). Хотя давление в ЛЖ падает, кровоток поддерживается с помощью механизма аортальной отдачи («рикойлинга»). Далее аортальный клапан закрывается, поскольку давление в аорте превышает снижающееся давление в ЛЖ. Теперь объем желудочка является изолированным, поскольку и аортальный, и митральный клапаны закрыты. Поэтому расслабление ЛЖ происходит без изменения его объема (*изоволюмическое расслабление*). После этого возобновляется фаза наполнения сердечного цикла по мере того, как давление в ЛЖ становится ниже давления в ЛП. Это приводит к открытию митрального клапана и началу фазы наполнения.

#### Фазы наполнения желудочка

В первую фазу *быстрого или раннего наполнения* происходит большая часть наполнения желудочка. Она начинается очень скоро после открытия митрального клапана, когда давление в ЛЖ падает ниже давления в ЛП. Кроме того, имеются

From: *Essential Cardiology: Principles and Practice, 2nd Ed.*  
Edited by: C. Rosendorf © Humana Press Inc., Totowa, NJ



**Рис. 1.** Сердечный цикл, впервые составленный в 1920 г. Льюисом (Lewis), хотя идея цикла принадлежит Уиггеру (Wiggers) (19). Обозначенные здесь систола и диастола соответствуют кардиологическим, а не физиологическим фазам: (1) закрытие митрального клапана, которое происходит вскоре после точки «перекреста» давлений в желудочке и предсердии в момент начала систолы; (2) открытие аортального клапана; (3) закрытие аортального клапана; (4) открытие митрального клапана. Обратите внимание на четыре фазы диастолы: изоволюмическое расслабление и три фазы наполнения.

некоторые доказательства того, что свой вклад в раннее наполнение также вносит активное диастолическое расслабление ЛЖ (эффект *желудочкового «засасывания»*). В следующую фазу, которая носит название *диастаза* (то есть, сепарации), наполнение ЛЖ временно приостанавливается, поскольку давление в ЛЖ и ЛП выравнивается. После этого сокращение ЛП (предсердная систола), которое также называют левопредсердным «бустером», возобновляет наполнение желудочка путем увеличения градиента давления через открытый митральный клапан.

### **Определения систолы и диастолы**

По-гречески *систола* означает «сокращение», а *диастола* значит «разделять». С точки зрения физиолога, систола начинается с началом изоволюмического сокращения, когда давление в ЛЖ превышает давление в ЛП. С точки зрения кардиолога начало систолы, определяемое как закрытие митрального клапана, довольно хорошо согласуется с началом физиологической систолы, поскольку закрытие митрального клапана (M<sub>1</sub>) на самом деле происходит только приблизительно через 20 мс после начала физиологической систолы в точке «перекреста давлений». Таким образом, на практике термин «изоволюмическое сокращение» часто также включает



**Рис. 2.** Петля «давление-объем». Нормальное взаимоотношение «давление-объем» (ДО) в левом желудочке. Аортальный клапан (АК) открывается в точке b и закрывается в точке c. Митральный клапан (МК) открывается в точке d и закрывается в точке a. Внешняя работа определяется точками a, b, c и d, в то время как потенциальная энергия (менее точно называемая внутренней работой) представлена треугольником e, d, c. Площадь «давление-объем» является суммой внешней работы и потенциальной энергии.

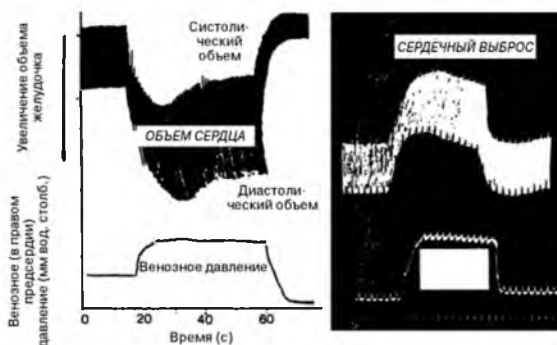
этот короткий период раннего систолического сокращения до момента закрытия митрального клапана, когда объем сердца существенно не меняется.

Кардиологическая систола ограничена интервалом между первым и вторым тонами сердца (см. рис. 1), продолжаясь от первого тона сердца ( $M_1$ ) до тона  $A_2$ , момента закрытия аортального клапана (1). Остающийся интервал сердечного цикла автоматически становится кардиологической диастолой. Таким образом, кардиологическая систола начинается чуть позже физиологической, однако заканчивается значительно позже. В противовес этому, с физиологической точки зрения, конец систолы находится как раз перед началом расслабления желудочка. Эта концепция хорошо соответствует стандартной кривой «давление-объем». Таким образом, диастола начинается, когда ионы кальция захватываются СПР, и таким образом расслабление миоцитов доминирует над сокращением, а давление в ЛЖ начинает падать, как показано на кривой «давление-объем» (рис. 2).

Существует и противоположная концепция, отстаиваемая Brutsaert и соавторами (2). Она утверждает, что диастола начинается гораздо позже момента, в который начинается расслабление или в который закрывается аортальный клапан, и только тогда, когда уже окончен полный цикл сокращения-расслабления. В соответствии с этой точкой зрения, диастола занимает только малую часть цикла «давление-объем» (см. рис. 1). Это определение диастолы хотя и нечасто используется в кардиологической практике, но помогает напомнить нам, что нарушения сократимости ЛЖ часто лежат в основе дефектного расслабления.

### **Сократимость в противовес нагрузке**

*Сократимость* — присущая миокарду способность сокращаться, независимо от изменений преднагрузки или постнагрузки. Увеличение сократимости означает более высокую скорость сокращения миокарда, в результате чего достигается



**Рис. 3.** Закон сердца Старлинга в аспекте применения к преднагрузке (венозное давление наполнения). По мере повышения преднагрузки (нижняя часть обоих рисунков) объем сердца увеличивается (вверх слева), а соответственно увеличивается и сердечный выброс (вверх справа). Объяснение Старлинга звучало таким образом: «Выброс сердца является функцией его наполнения; энергия сокращения зависит от степени дилатации камер сердца» (3).

большая пиковая сила сокращения. Часто повышенная сократимость ассоциируется с более высоким темпом расслабления, и это называется *люзитропным эффектом*. Синонимами сократимости являются *инотропизм* (*ino* — волокно; *tropos* — двигаться) или *сократительная способность*. Сократимость является важным регулятором потребления кислорода миокардом. Адренергическая стимуляция, сердечные гликозиды и другие инотропные агенты являются факторами, повышающими сократимость. На молекулярном уровне в основе повышения инотропизма лежит усиление взаимодействия между ионами кальция и сократительными белками. Подобное взаимодействие может быть результатом повышенного транспорта кальция или сенситизации сократительных белков к данному уровню цитоплазматического кальция. Кальций-сенситизирующие лекарственные средства действуют в соответствии с последним механизмом, в то время как обычные инотропные агенты, такие как дигиталис, — через повышение уровня кальция внутри клетки.

### **Преднагрузка и постнагрузка**

Сократимость — обычный термин базовой кардиологической терминологии. Следует подчеркнуть, что любое изменение сократимости должно происходить независимо от условий нагрузки. Двумя типами нагрузки являются *преднагрузка* и *постнагрузка*. Преднагрузка является нагрузкой, которая имеет место до начала сокращения, а именно в конце диастолы. Преднагрузка отражает венозное давление наполнения, отвечающее за наполнение ЛП и, соответственно, ЛЖ в диастолу. Постнагрузка является систолической нагрузкой на ЛЖ после того, как он начал сокращаться. При повышении преднагрузки ЛЖ во время диастолы растягивается, что приводит к повышению ударного объема в соответствии с законом Старлинга (см. следующий раздел). Частота сердечных сокращений (ЧСС) также повышается за счет стимуляции механорецепторов предсердия, которые повышают частоту спонтанной деполяризации синусового узла. Это приводит к повышению сердечного выброса, равного произведению ударного объема на ЧСС.



**Рис. 4.** Кривые Старлинга, отражающие наблюдения при катетеризации легочной артерии катетером Свана-Ганза. Каждая кривая соотносит давление наполнения (давление заклинивания в легочных капиллярах, ДЗЛК) с ударным объемом ЛЖ и сердечным выбросом. Обратите внимание, что угнетенное инотропное состояние миокарда приводит к патологически низкой кривой, и что кривая с направлением вниз может быть обусловлена повышенной постнагрузкой. В клинических условиях измерения, позволяющие связать давление наполнения с сердечным выбросом, выполняются с помощью установки катетера Свана-Ганза (сегодня эта процедура выполняется гораздо реже, чем в прошлом). Обратите внимание на тесную взаимосвязь между диастолической дисфункцией ЛЖ и легочным застоем. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ЛК — легочные капилляры (Copyright (C) L. H. Opie, 2004.)

### **Венозный возврат и сердечный объем: закон сердца Старлинга**

Старлинг (3) впервые выявил взаимосвязь между венозным давлением в правом предсердии и объемом сердца, используя изолированный комплекс «сердце-легкие» собаки (рис. 3). Он пришел к выводу, что «в физиологических пределах, чем больше объем сердца, тем больше энергия его сокращения и выше уровень метаболизма (химических изменений) при каждом сокращении».

Таким образом, предполагая, что повышение диастолического объема сердца означает повышение конечно-диастолической длины мышечных волокон, закон Старлинга можно перефразировать таким образом, что он будет означать следующее: (1) повышение венозного давления наполнения правого предсердия приводит к увеличению конечно-диастолической длины мышечных волокон ЛЖ, а это увеличение, в свою очередь, ведет к (2) увеличению силы сокращения и, соответственно, ударного объема. Поскольку объем сердца сложно определить даже с помощью современных эхокардиографических методов, в качестве суррогата сердечного объема принимается диастолическое *давление наполнения* ЛЖ (разница между давлением в ЛП и диастолическим давлением в ЛЖ). Это важно помнить, поскольку венозное давление наполнения у человека можно измерить, хотя и косвенно, с помощью катетера Свана-Ганза (рис. 4), равно как и ударный объем. Тем не менее,



**Рис. 5.** Изометрические (изоволюмические) кривые Франка. Франк связывал объем сердца с тем понятием, которое сегодня носит название индекса сократимости, неизвестного тогда термина, смысл которого объясняется двумя касательными линиями, добавленными к оригинальному графику. В современных терминах эти линии отражают максимальный уровень изменения внутривентрикулярного давления ( $dP/dt_{max}$ ). Каждая кривая была получена при все более высоких показателях начального наполнения ЛЖ путем увеличения давления наполнения левого предсердия. После этого клапаны закрывались для создания изоволюмических условий. Кривая 6 относится к наивысшей скорости укорочения. Таким образом, начальная длина волокон (т. е. объем желудочка) может влиять на сократимость. Кривая 6 имеет наиболее крутой подъем, отражая, таким образом, более высокую скорость сокращения, по сравнению, например, с кривой 1, имеющей более медленный, пологий подъем и указывающей на наиболее низкий уровень сократимости (рисунок основан на авторской интерпретации источника (4)).

данное рассуждение имеет свой недостаток. Дело в том, что зависимость между давлением и объемом в ЛЖ не является линейной, так как миокард имеет пределы растяжимости. На самом деле, по мере увеличения конечно-диастолического давления в ЛЖ сердечный выброс достигает фазы плато. Теперь объем ЛЖ может быть непосредственно измерен с помощью двухмерной эхокардиографии. Однако результат этих измерений зависит от ряда упрощающих допущений, таких как сферичность ЛЖ, и влияние сложной анатомии ЛЖ во внимание не принимают. На практике объем ЛЖ измеряют редко. Поэтому, хотя закон Старлинга является ценным подспорьем, на котором основано ведение гемодинамически нестабильных пациентов с центральным венозным доступом и катетером Свана-Ганза, для клинического применения этих концепций требуется использование нескольких приближений.

### **Франк и изоволюмическое сокращение**

Старлинг подчеркивал, что повышение объема сердца приводит к увеличению начальной длины мышечных волокон и, таким образом, увеличивает ударный объем и сердечный выброс. Это утверждение предполагало, но не доказывало тезис о том, что диастолическое растяжение ЛЖ приводит к увеличению силы сокращения. Немецкий предшественник Старлинга Франк (4) в 1895 г. уже изучал взаимосвязь между давлением наполнения и силой сокращения на изолированном сердце (рис. 5). Он обнаружил, что чем больше первоначальный объем, тем выше скорость

нарастания и большее достигнутое пиковое давление, и тем выше скорость расслабления. Таким образом, Франк показал, что повышение диастолического объема сердца стимулирует более быструю и сильную сократимость желудочка, что является ни чем иным, как положительным инотропным эффектом. То есть, более ранние наблюдения Франка могли объяснить изменения сократимости сердца в процессе действия закона Старлинга. Эти наблюдения Франка и Старлинга настолько сходны, что их часто называют законом Франка-Старлинга. «Прелесть» двойного имени состоит в том, что два автора независимо друг от друга показали зависимость повышения ударного объема при нагрузке как от повышения инотропизма (4), так и от увеличения диастолического наполнения (3).

### **Постнагрузка**

Старлинг и коллеги представили простую картину того, как острое повышение постнагрузки может влиять на изолированную мышцу (3): «Степень ее сократимости зависит от... количества нагрузки, которую ей нужно преодолеть» и «степени ее напряжения».

В клинической практике одним из трех важнейших компонентов постнагрузки является артериальное давление. Остальными являются наличие аортального стеноза и *податливость аорты* — степень, до которой аорта может растягиваться во время систолы. *Аортальное сопротивление (импеданс)* является индексом постнагрузки и рассчитывается как отношение давления в аорте к моментальному аортальному кровотоку, поскольку постнагрузка меняется в зависимости от конкретной фазы сократительного цикла.

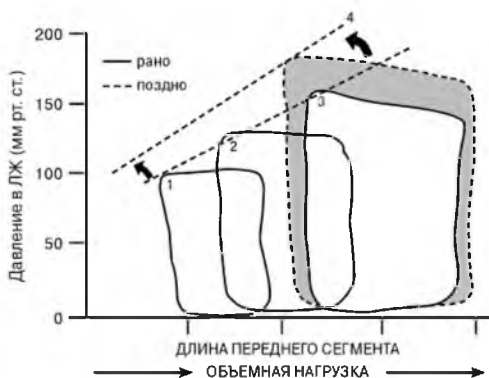
### **Взаимосвязь преднагрузки и постнагрузки**

На практике часто довольно сложно отделить преднагрузку от постнагрузки. В начале физической нагрузки венозный возврат и преднагрузка возрастают. Когда ЛЖ начинает сокращаться в этих условиях, напряжение его стенки будет более высоким вследствие большего растяжения ЛЖ при более высоком давлении. Систолическая нагрузка также будет возрастать вместе с увеличением постнагрузки. Тем не менее, в общих чертах, преднагрузка связана со степенью растяжения мышечных волокон в конце диастолы, а постнагрузка связана с напряжением стенки, которое генерируется этими волокнами во время систолы.

## **КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОКРАТИМОСТИ И ЗАКОН СТАРЛИНГА**

### **Зависимая от длины активация**

Как может увеличение конечно-диастолической длины мышечных волокон приводить к повышению силы и скорости мышечного сокращения? Ранее этот эффект увеличения длины мышечных волокон приписывали более «оптимальному» сцеплению актина и миозина. Тем не менее, логичнее предположить, что если актин и миозин сильнее отдаляются друг от друга вследствие растяжения, то сцепление между ними будет не сильнее, а слабее. Другое раннее предположение — что тропонин С, один из сократительных белков, является сенсором длины волокон — также не находит сегодня значительной поддержки. Более современная точка зрения заключается в том, что имеет место сложное взаимодействие между структурными и регуляторными факторами (5), включая концепцию, согласно которой повышение длины саркомеров ведет к возрастанию чувствительности сократительного аппарата к кальцию, имеющемуся в цитоплазме. Основным механизмом регуляторных изменений,



**Рис. 6.** Зависимая от длины активация. Объемная нагрузка увеличивает длину переднего сегмента, что соответствует диастолическому объему в наблюдениях Старлинга. В результате петля давление-объем в покое (петля 1) увеличивается по площади, и растет пиковое систолическое давление в левом желудочке (ЛЖ) (см. петли 2 и 3). Это и является эффектом Старлинга (см. также подпись к рис. 9). Через несколько минут (пунктирная линия и затененная область) сократимость незначительно повышается, что приводит к смещению кривой длина-давление вверх и влево, что является примером зависимой от длины активации. (Опубликовано по данным из источника 23, с разрешения Lippincot Williams & Wilkins.)

хотя и не выяснен окончательно, может заключаться в изменении расстояния между филаментами (6). При короткой длине саркомеров, когда пространства в решетке увеличиваются, количество сильных перекрестных мостиков уменьшается (7). И, наоборот, по мере растяжения сердечной мышцы, дистанция между филаментами уменьшается (рис. 6) и, гипотетически, увеличивается скорость перехода от слабого состояния связывания к сильному.

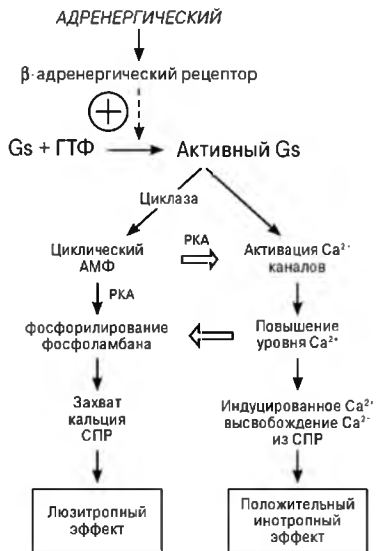
### **Бета-адренергическая стимуляция, сократимость и кальций (рис. 7)**

При  $\beta$ -адренергической стимуляции основной компонент ее инотропного эффекта опосредуется через увеличение притока кальция в цитоплазму и через факторы, контролируемые этот приток. При адренергической стимуляции увеличивается скорость входа ионов кальция через сарколемные каналы L-типа, скорость захвата кальция под влиянием фосфоламбана в СПР и скорость высвобождения кальция из риаинодиновых рецепторов, расположенных на поверхности СПР, в ответ на внутриклеточный кальциевый ток, который имеет место сразу после деполяризации. Все эти факторы, причем фосфорилирование фосфоламбана может быть наиболее важным (8), влияют на кальциевый насос СПР и приводят к повышению скорости захвата кальция во время диастолы. Таким образом, СПР заранее насыщается более высокой концентрацией кальция, чтобы большее его количество могло высвободиться во время последующей деполяризации.

И наоборот, сократимость уменьшается при снижении активности транспортных систем кальция, например, когда блокада  $\beta$ -адренорецепторов ведет к снижению входа кальция через кальциевые каналы L-типа. Кроме того, возможно нарушение контроля захвата и высвобождения кальция собственно СПР, например при повреж-



**Рис. 7.** Бета-адренергические сигнальные системы, когда они активированы, ведут к изменениям в цикле кальциевого обмена в миокарде, что объясняет положительный инотропный и люзитропный (усиленное расслабление) эффекты. При взаимодействии  $\beta$ -адренергического агониста с  $\beta$ -адренергическим рецептором происходит ряд изменений, опосредованных через протеин G, которые ведут к активации стимуляторного протеина G (Gs – stimulatory G protein), который, в свою очередь, взаимодействует с ГТФ (гуанозин трифосфатом). ГТФ, в свою очередь, активирует аденилатциклазу (на рис. циклаза), что приводит к образованию вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний действует через протеинкиназу A (PKA – protein kinase A), что ведет к фосфорилированию фосфоламбана и повышению активности насоса захвата кальция в саркоплазматическом ретикулеуме (СПР). Это снижает концентрацию цитоплазматического кальция и объясняет расслабляющий (люзитропный) эффект адренергической стимуляции. PKA также участвует в фосфорилировании протеина кальциевых каналов. В результате пропускная способность кальциевых каналов повышается, что способствует увеличению притока ионов кальция через сарколемму Т-трубочек. Кроме того, активный Gs непосредственно активирует открытие кальциевых каналов. Таким образом, больше ионов кальция входит в цитоплазму, что ведет к высвобождению большего количества кальция из риаодиновых каналов СПР, в результате чего быстро повышаются уровни кальция в цитоплазме. В результате происходит усиление активации тропонина С, что объясняет увеличение пиковой силы сокращения вследствие адренергической стимуляции (положительный инотропный эффект). (Copyright © L. H. Opie, 2004.)



дении СПР при застойной сердечной недостаточности (СН). Гипоксия или ишемия истощают количество АТФ в кальциевом насосе СПР, а АТФ необходим для захвата кальция, так что происходит ингибирование цикла сокращение-расслабление.

### **Недостатки концепции сократимости**

Концепция сократимости имеет, по меньшей мере, два серьезных недостатка. Это, во-первых, отсутствие какого-либо потенциального показателя, измеряемого *in situ* и который не подвергался бы серьезной критике, особенно отсутствие приемлемого неинвазивного индекса. Во-вторых, невозможно отделить клеточные механизмы изменений сократимости от изменений нагрузки и ЧСС. Таким образом, повышение ЧСС действует через отсроченный механизм натриевого насоса, приводя к повышению уровня кальция в цитоплазме, увеличивая силу сокращения (феномен Боудича (Bowditch) или феномен лестницы). Увеличение преднагрузки приводит к растяжению мышечных волокон, что, в свою очередь, приводит к зависимой от длины активации, что, как считают, частично объясняется сенситизацией сократительных протеинов к уровню кальция в цитоплазме. Повышение постнагрузки также может косвенно, за счет стимуляции каналов, чувствительных к растяжению, увеличивать концентрацию цитоплазматического кальция. Таким образом, если говорить

об основных клеточных механизмах, имеется четкое совпадение между сократимостью (которая должна быть независима от нагрузки и ЧСС) и эффектами растяжения миоцитов и ЧСС, приводящими к эффекту повышения сократимости.

С клинической точки зрения, все же важно разделять эффекты первичного повышения нагрузки или ЧСС, с одной стороны, и первичное увеличение сократимости, с другой. Это разделение особенно важно при застойной СН, когда снижение сократимости может косвенно или прямо приводить к повышению постнагрузки, преднагрузки и ЧСС. Все эти факторы способны еще больше снижать сократимость миокарда. Поскольку длина мышечных волокон способна влиять на сократимость, традиционное разделение длины и инотропизма на два независимых регуляторных механизма сократимости миокарда с точки зрения конечного результата является неверным. Однако, верным остается то положение, что  $\beta$ -адренергическая стимуляция обладает кальций-зависимым положительным инотропным эффектом, который не зависит от условий нагрузки, то есть истинным положительным инотропным эффектом.

### СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

По определению, *сердечный выброс* (СВ) представляет собой произведение ударного объема (УО) на ЧСС:

$$\text{СВ} = \text{УО} \times \text{ЧСС} \text{ (л/мин)}.$$

Нормальное значение СВ составляет 6–8 л/мин, однако он способен увеличиваться в 2 и даже 3 раза во время максимальной аэробной нагрузки. УО определяется преднагрузкой, постнагрузкой и сократительной способностью миокарда. ЧСС также является одной из важнейших определяющих потребления миокардом кислорода. На ЧСС влияет множество разнообразных факторов, каждый из которых косвенно влияет на потребление миокардом кислорода. Физическая нагрузка, утреннее пробуждение и эмоциональный стресс являются тремя физиологическими факторами, наиболее существенно повышающими ЧСС.

### Частота сердечных сокращений

При каждом цикле сокращения и расслабления выполняется определенное количество работы, что требует соответствующего количества кислорода. Чем выше ЧСС, тем выше СВ и тем больше потребление кислорода. Исключение составляют следующие ситуации: 1) когда повышение ЧСС является чрезмерным, например, при пароксизмальных тахикардиях, поскольку в этой ситуации неадекватное время диастолического наполнения ведет к снижению СВ; 2) при ишемической болезни сердца, когда даже небольшой уровень тахикардии ведет к снижению УО вследствие левожелудочковой недостаточности ишемического генеза.

*Зависимость между ЧСС и силой сокращений.* Повышение ЧСС прогрессивно увеличивает силу сокращения ЛЖ даже на изолированном препарате папиллярной мышцы (*лестница Боудича, или феномен лестницы*). На изолированном препарате человеческого миокарда повышение частоты стимуляции с 60 до около 160 ударов в минуту стимулирует нарастание силы сокращений. В препаратах патологического миокарда (при наличии СН) такого прироста силы сокращений не наблюдалось (9). В условиях *in situ* стимуляция сердца человека может хорошо переноситься до частоты 150 ударов в минуту, тогда как более высокая частота вызывает развитие атриоventрикулярной (АВ) блокады. Однако при физической нагрузке повышение ЧСС до 170 в 1 минуту развития блокады не вызывает, видимо, вследствие сопутствующей адренергической стимуляции АВ узла. Таким образом, избыточное повышение ЧСС

скорее снижает, нежели повышает сократимость и СВ. Сравнительно недавно было признано существование индуцированной тахикардией кардиомиопатии, которая является следствием длительно существующей тахикардией (10).

Для объяснения феномена «лестницы» при быстрой стимуляции была предложена гипотеза, согласно которой каждая волна депполяризации приводит к поступлению гораздо большего количества ионов натрия в миокардиоциты, чем способен вывести натриевый насос. Перегрузка натрием ведет к повышению концентрации цитоплазматического кальция за счет  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обмена, что в свою очередь приводит к повышению силы сокращений. Слишком частая стимуляция вызывает внешние силы сокращения вследствие ограничения времени наполнения ЛЖ и, вероятно, перегрузки кальцием.

### **Условия нагрузки и сердечный выброс**

В обычных условиях снижение постнагрузки ведет к повышению СВ. Физиологические примеры этого принципа имеют место при вазодилатации, вызванной горячей ванной или пребыванием в сауне, либо после еды. Однако при этих условиях также всегда имеет место сопутствующая тахикардия, как и при вазодилатации, индуцированной препаратами. И наоборот, когда постнагрузка возрастает, вначале включается компенсаторный механизм, вероятно обусловленный увеличением конечно-диастолического растяжения мышечных волокон, который ведет к усилению сократимости (см. рис. 5) и поддержанию УО. Если постнагрузка продолжает повышаться, компенсаторные механизмы уже не способны адекватно адаптировать сократимость, и, в результате, УО будет снижаться. При физической нагрузке, хотя периферическое сосудистое сопротивление снижается, систолическое артериальное давление повышается, что приведет к повышению постнагрузки. Таким образом, при достаточно высоком уровне физической нагрузки в вертикальном положении УО падает, хотя СВ продолжает повышаться за счет увеличения ЧСС (11). При застойной СН со снижающейся функцией ЛЖ эта стадия, когда УО и, соответственно, СВ начинают снижаться в ответ на избыточную «компенсаторную» периферическую артериальную вазоконстрикцию, наступает гораздо раньше, чем в нормальном сердце.

### **Сократимость и сердечный выброс**

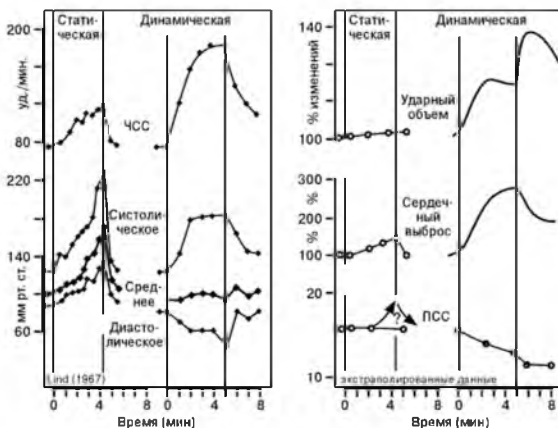
При  $\beta$ -адренергической стимуляции или физической нагрузке сократимость миокарда повышается, что способствует увеличению СВ. И наоборот, при застойной СН или назначении  $\beta$ -адреноблокаторов снижение сократимости означает снижение УО.

### **ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Во время динамической физической нагрузки СВ может повышаться в несколько раз (рис. 8). Этому имеются три возможных объяснения: повышение ЧСС, усиление сократимости и повышение венозного возврата. У людей повышение ЧСС обеспечивает основной прирост СВ, в то время как механизм Старлинга и повышение силы сокращений играют меньшую роль (11).

### **Тахикардия нагрузки**

Механизм повышения ЧСС во время физической нагрузки связан с комбинацией двух факторов: устранения ингибирующего парасимпатического тонуса и усиления  $\beta$ -адренергической стимуляции. Сигналы для включения этих механизмов поступают из вазомоторного центра ствола мозга, который координирует два типа



**Рис. 8.** Сравнительная характеристика статической и динамической физической нагрузки. Статическая нагрузка на уровне 30% максимальной произвольной сократимости вызвала гораздо большее повышение среднего артериального давления, чем динамическая нагрузка, с первоначальным уровнем потребления кислорода 28,5 мл/кг/мин, а затем 43,8 мл/кг/мин. Напротив, динамическая физическая нагрузка привела к гораздо большему повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для исходных данных см. источник библиографии 20. Данные по ударному объему экстраполированы из источника 11. Данные периферического сосудистого сопротивления (ПСС) в течение 0–2 мин основаны на ссылке 21, а в течение 2–4 мин на данных Lind и McNicol, как указано выше. При этом артериальное давление существенно повышается в течение 2–4 мин статической нагрузки, даже если нарастание ЧСС прекратилось. Таким образом, ПСС повышалось (рисунок основан на авторском анализе вышеупомянутых источников.)

приходящих стимулов: один – из коры мозга (например, «готовность» бегуна бежать по команде), а второй – рефлекс Бейнбриджа (Vainbridge). Последний стимулируется растяжением предсердий вследствие повышения венозного возврата во время нагрузки. Однако у людей этот рефлекс играет небольшую роль. Тахикардия любой этиологии может далее вызывать положительный инотропный эффект за счет феномена Боудича (феномен «лестницы»).

### **Венозный возврат во время нагрузки**

Старлинг описал (однако не оценил количественно) события в начале физической нагрузки следующим образом: «Когда человек начинает бежать, его мышечная работа приводит к большему наполнению сердца за счет увеличения венозного возврата» (3). Поскольку СВ должен равняться венозному возврату, повышение СВ во время физической нагрузки должно отражать равновеликое увеличение венозного возврата. Тем не менее, это увеличение не обязательно подтверждает функционирование механизма Старлинга, для реализации которого требуется повышение венозного давления наполнения. Если во время физической нагрузки имеет место повышение сократимости вследствие  $\beta$ -адренергической стимуляции, то венозное давление наполнения в действительности может снижаться, несмотря на увеличение венозного возврата. Для количественной оценки событий, имеющих место в начале физической нагрузки у человека, требуется одновременное измерение ве-

нозного возврата, венозного давления наполнения и объемов сердца. Такие данные пока отсутствуют. Тем не менее, экстраполированным объяснением может быть комбинация повышенного венозного возврата и симпатической стимуляции.

Повышением венозного возврата и давления наполнения можно объяснить увеличение диастолического объема сердца во время физической нагрузки, выявленное во время радионуклидных исследований (12, 13). СН в этой ситуации можно исключить, поскольку при этом происходит снижение конечно-систолического объема и повышение УО. Механизм Старлинга, как выяснилось в ходе исследований по сравнению условий работы сердца в покое и при легкой физической нагрузке, работает как в горизонтальном, так и вертикальном положении тела (12). Такая последовательность не является неизменной, и может изменяться при перемене положения тела (14), путем физической тренировки (15) и при повышении сократимости. Таким образом, имеют место три основных изменения во время физической нагрузки. Во-первых, это повышение венозного возврата, который увеличивает венозное давление наполнения по сравнению с состоянием покоя; во-вторых, это повышение обычно, но не непременно вызывает ответ по типу механизма Старлинга; и, в-третьих, имеет место переменное, но всегда важное увеличение симпатической стимуляции, что, в свою очередь, ведет к повышению ЧСС и сократимости. С момента начала физической нагрузки венозный возврат должен оставаться высоким и соответствовать СВ. Снижение системного сосудистого сопротивления помогает удерживать СВ и венозный возврат на высоком уровне. Конечный результат заключается в том, что повышение венозного возврата и СВ достигают нового равновесия на более высоком уровне.

Что касается статической физической нагрузки, основные гемодинамические отличия от динамической нагрузки — это 1) меньшее увеличение ЧСС, 2) большее повышение артериального давления и 3) отсутствие повышения УО и СВ (см. рис. 8).

### НАПРЯЖЕНИЕ СТЕНКИ СЕРДЦА

Стресс или напряжение стенки миокарда повышается, когда миофиламенты скользят вдоль друг друга во время сокращения сердца по мере того, как они выталкивают кровь из желудочков в систему циркуляции. Аналогом этого процесса может служить усилие человека для сжатия мяча кистью руки. Маленький резиновый мяч можно сжать очень легко. Резиновый мяч большего размера (например, размером с теннисный мяч) сжать несколько сложнее, а два таких мяча или один очень большой мяч можно сжать только с очень большим усилием. По мере увеличения размера предмета в руке, растет и сила, необходимая для его сжатия. Логично, что при увеличении диаметра мяча возрастает и напряжение в руке. Однако что же такое напряжение стенки?

В данный момент уместно коротко отклониться в сторону для описания понятий силы, напряжения и стресса стенки. Сила — термин, часто используемый при исследовании механики мышц. Строго говоря,

$$\text{Сила} = \text{Масса} \times \text{Ускорение.}$$

Когда на конце мышцы подвешен груз, то при сокращении мышца прикладывает силу по отношению к массе груза. Во многих случаях невозможно с такой точностью определить силу, однако в общих чертах сила имеет следующие свойства. Во-первых, сила всегда прилагается одним объектом (таким, как мышца) к другому (такому, как груз). Во-вторых, сила характеризуется как направлением действия, так и величиной. Это векторная величина, и эффект комбинации сил может быть определен

по принципу сложения векторов. В-третьих, любые объекты взаимодействуют между собой, таким образом действие и противодействие равны по величине и противоположны по направлению (третий закон движения Ньютона).

*Напряжение* возникает, когда две силы воздействуют на объект в противоположных направлениях, пытаясь разделить его на части. Когда с силой тянуть пружину, возникает напряжение; при увеличении прилагаемой силы пружина будет растягиваться, а напряжение возрастать.

Стресс возникает, когда напряжение прилагается к площади поперечного сечения. Его выражают как соотношение силы на единицу площади. В соответствии с *законом Лапласа*:

$$\text{Стресс стенки} = \frac{(\text{Давление} \times \text{Радиус})}{(2 \times \text{Толщина стенки})}$$

Увеличение толщины стенки желудка вследствие гипертрофии противодействует повышенному давлению, и, таким образом, на стадии компенсаторной гипертрофии напряжение стенки остается без изменений. При застойной СН сердце дилатируется, что приводит к увеличению радиуса и, следовательно, повышению напряжения стенки. Кроме того, вследствие неадекватного выброса крови радиус остается слишком большим на протяжении сократительного цикла, что приводит к повышению как конечно-диастолического, так и конечно-систолического напряжения.

### ***Напряжение стенки и потребность миокарда в кислороде***

При фиксированной ЧСС напряжение стенки миокарда является основной детерминантой потребления миокардом кислорода. Поскольку потребление миокардом кислорода в конце концов отражает уровень митохондриального метаболизма и синтеза АТФ, любое повышение потребности в АТФ будет приводить к увеличению потребления кислорода. При этом, потребность в АТФ определяется не только внешней работой. Возникновение напряжения стенки (увеличение стресса стенки) повышает потребление кислорода даже при отсутствии выполнения внешней работы. Разницу между внешней работой и возникновением напряжения можно проиллюстрировать на примере человека, который стоит и держит очень тяжелый чемодан. При этом он не выполняет никакой внешней работы, но устает гораздо сильнее человека, который постоянно поднимает легкий чемодан, то есть выполняет внешнюю работу, но при этом не устает. Чем больше размер полости ЛЖ, тем больше его радиус и, соответственно, большее напряжение стенки. Следовательно, выброс аналогичного объема крови из дилатированного ЛЖ при аналогичном артериальном давлении будет продуцировать аналогичное количество внешней работы, что и выброс того же объема крови желудочком нормального размера, но в случае большего желудка напряжение стенки будет существенно больше. Таким образом, потребность в кислороде также будет существенно выше. С клинической точки зрения, важной детерминантой потребления миокардом кислорода является размер сердца. У пациента со стенокардией и большой полостью ЛЖ адекватной является терапия, которая способствует уменьшению полости ЛЖ, что приведет к снижению потребности миокарда в кислороде.

Общая концепция напряжения включает постнагрузку, потому что повышение постнагрузки ведет к повышению систолического напряжения стенки. Напряжение стенки также зависит и от преднагрузки, которая генерирует диастолическое напряжение стенки. Напряжение стенки возрастает пропорционально степени повышения давления и радиусу полости ЛЖ, факторам, которые, соответственно, отвечают за повышение пост- и преднагрузки. Напряжение стенки позволяет потреблять энер-

гию, требуемую для генерирования мышечного сокращения, которое не приводит к внешней работе. Более того, состояния повышенной сократимости сопровождаются повышением напряжения стенки. Таким образом, концепция напряжения стенки обеспечивает всесторонний подход к проблеме потребления миокардом кислорода. Помимо метаболического компонента, роль которого обычно незначительна, но может существенно возрастать при определенных обстоятельствах, например патологически высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот, изменения ЧСС и напряжения стенки также определяют большинство из клинически значимых изменений потребления миокардом кислорода.

### ***Внешняя и внутренняя работа и потребность миокарда в кислороде***

Принимая во внимание, что основным фактором работы сердца является произведение давления и объема, внешняя работа может быть количественно рассчитана по интегрированной площади «давление-объем», которая представляет собой произведение систолического давления и УО. Чтобы соотнести работу с потреблением кислорода, следует учесть как *внешнюю* работу (см. а, b, с, d на рис. 2), так и *внутреннюю* работу, которая соответствует треугольнику «давление-объем», соединяющим конечно-систолическую точку «давление-объем» с начальной точкой (с, d, e). Внутреннюю работу более корректно назвать *потенциальной энергией*, поскольку эта работа генерируется при каждом цикле сокращения и не превращается во внешнюю работу.

### ***Работа для преодоления давления и объема и потребность миокарда в кислороде***

Если анализировать отличия между потреблением кислорода при работе для преодоления давления и объема, установленным клиническим наблюдением является то, что миокард способен переносить хроническую перегрузку объемом лучше, чем перегрузку давлением. Итак, когда работа сердца хронически повышается при увеличении постнагрузки, как это бывает при тяжелой артериальной гипертензии или прогрессирующем стенозе аортального клапана, пиковое систолическое давление в ЛЖ должно повышаться, и увеличивается энергия давления. Однако, из-за сложных механизмов взаимодействия миофибрилл в миокарде, большой удельный вес работы тратится на преодоление внутреннего сопротивления. В результате эффективность работы снижается. Крайним примером снижения эффективности сократимости при перегрузке давлением является гипотетическая полная окклюзия аорты, когда вся выполняемая желудочком работа была бы полностью внутренней. Вся внутренняя работа выполняется против несокращающихся элементов миокарда и, таким образом, не является полезной работой в смысле расчета эффективности.

Когда сердце работает в условиях хронической перегрузки объемом, как в случае митральной регургитации, повышенная работа, которую должно выполнять сердце, сопровождается повышением конечно-диастолического объема ЛЖ. При этом миофибриллы растягиваются, что ведет к активации, зависимой от длины. Первичная адаптация к повышению объема сердца состоит в увеличении длины волокон, а не повышении внутриполостного давления. То есть, количество внешней работы в этой ситуации будет большим, но она выполняется против неизмененного внутреннего сопротивления, так что эффективность работы возрастает. (Эффективность работы зависит от количества выполненной работы на конкретное количество потребленного кислорода.)

## ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

### **Максимальная скорость увеличения давления в полости левого желудочка**

В отношении кардиального цикла сокращения-расслабления функцию ЛЖ легче всего рассматривать во время раннего периода изоволюмического сокращения. Во время данного периода пред- и постнагрузки постоянны, и максимальная скорость роста внутриполостного давления должна являться показателем инотропизма:

$$\text{Инотропный индекс} = dP/dt \text{ max,}$$

где  $P$  — давление в ЛЖ,  $t$  — время, а  $d$  — скорость изменения давления. К сожалению, этот индекс, выдержавший испытание временем, не является полностью независимым от нагрузки, так как, в соответствии с правилом Франка (см. рис. 5), повышение преднагрузки увеличивает сократимость за счет активации, зависимой от длины.

У человека измерение  $dP/dt$  может быть проведено только путем катетеризации ЛЖ, за исключением случаев митральной регургитации, когда градиент между ЛП и ЛЖ можно измерить с помощью доплеровской эхокардиографии. Учитывая тот факт, что давление в ЛЖ изменяется во время периода изоволюмического сокращения, некоторые исследователи предпочитают делать коррекцию на изменения давления в ЛЖ путем деления  $dP/dt$  на фиксированное развиваемое давление, например  $dP/dt(DP_{40})$  или на давление в момент максимальной скорости повышения давления,  $(dP/dt)/P$ . Эти коррективы малоинформативны и сложны.

### **Индексы состояния сократимости в фазу изгнания**

Во время фазы изгнания ЛЖ сокращается, преодолевая постнагрузку. Поэтому все индексы желудочковой функции в данный период зависят от постнагрузки. Эта проблема является особенно серьезной в случае СН, поскольку увеличение постнагрузки отрицательно влияет на ослабевающий миокард (16). Начальная длина мышечных волокон помогает определить сократимость, влияющую, в свою очередь, на постнагрузку, поскольку повышенная сократимость при наличии фиксированного периферического (системного) сопротивления ведет к повышению артериального давления и, следовательно, постнагрузки.

Фракция выброса ЛЖ, определяемая с помощью радионуклидных методов или эхокардиографии, наиболее часто используется и, одновременно, является одним из наименее чувствительных индексов. Фракция выброса — это соотношение УО к конечно-диастолическому объему, она отражает степень сокращения мышечных волокон ЛЖ. Тем не менее, этот показатель очень легко определять, и поэтому он очень полезен для динамической оценки течения хронических заболеваний сердца. Поскольку фракция выброса является показателем сократимости сердца во время систолы, она по определению зависит от постнагрузки. Другим недостатком является то, что фракция выброса показывает, как соотносится показатель систолического опорожнения с диастолическим объемом, но без измерения этого объема. Теоретически ЛЖ может быть существенно увеличенным, но по показателю фракции выброса все еще сохранять достаточно хорошую систолическую функцию. Таким образом, корреляция между степенью тяжести СН и снижением фракции выброса часто весьма несовершенна.



### **Эхокардиографические показатели сократимости**

Основными преимуществами эхокардиографических показателей являются широкое распространение методики и быстрота получения информации. Показатель *фракционного укорочения* отражает в процентах уменьшение размера ЛЖ по короткой оси (см. следующий параграф) во время фазы систолы. Клиницисты часто используют аппроксимацию, оценивая фракцию выброса по фракционному укорочению. Несмотря на явные недостатки, этот легко рассчитываемый показатель довольно полезен при ведении пациентов с СН. Более точно фракция выброса определяется по измерению объемов ЛЖ.

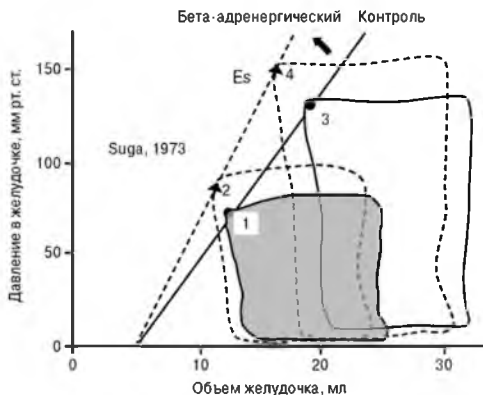
*Конечно-систолический объем* отражает состояние сократимости, поскольку в норме ЛЖ изгоняет большую часть крови, которая находится в полости ЛЖ в конце диастолы (фракция выброса должна превышать 55%). Нарушение сократимости, о котором свидетельствует патологическое повышение конечно-систолического объема, является мощным предиктором неблагоприятного прогноза после острого инфаркта миокарда (17). Конечно-диастолический объем — менее чувствительный предиктор, однако необходимый для точного определения фракции выброса.

Эхокардиографические методы позволяют получать все более совершенные и неинвазивные показатели сократительной функции сердца. Одним из информативных показателей сократимости миокарда является скорость, с которой изменяется окружность сердца по короткой оси ЛЖ (расстояние между эндокардиальными поверхностями межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ). Среднюю *скорость циркулярного укорочения волокон* ( $V_{cs}$ ) можно определить с помощью измерения конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ и скорости изменения размера ЛЖ: эту разницу между измеренными окружностями делят на длительность укорочения, которая является временем изгнания. Сегодня возможно получение и более сложных показателей, особенно с помощью *тканевой доплеровской визуализации*. Эта методика регистрирует высокоамплитудные низкочастотные доплеровские сдвиги частот, из которых можно рассчитать скорость систолических изменений эндокарда и среднего отдела миокарда; сегодня это один из лучших индексов сократимости человеческого сердца *in situ*.

### **Показатели сократимости, основанные на петлях «давление-объем»**

Взаимосвязь Франка-Старлинга имеет два фундаментальных аспекта, очевидных при анализе петли «давление-объем». Во-первых, повышение преднагрузки ведет к увеличению объема. С другой стороны, для любой данной преднагрузки (исходный объем сокращения) положительный инотропный агент будет приводить к увеличению количества изгоняемой крови, то есть для того же конечно-систолического давления будет меньший конечно-систолический объем. Таким образом, в ответ на  $\beta$ -адренергическую стимуляцию подъем кривой соотношения «давление-объем» в конце систолы увеличивается вместе с увеличением венозного возврата и повышением конечно-систолического давления в ЛЖ (рис. 9). В связи с этим одним из способов оценки эффекта Старлинга и сократимости ЛЖ является анализ соотношения «давление-объем».

Итак, измерение петель давление-объем является сегодня одним из лучших подходов к оценке сократимости интактного сердца, а значит, и ключом к одной из основных детерминант потребления миокардом кислорода. Соотношение



**Рис. 9.** Сравнение влияния  $\beta$ -адренергических эффектов и эффектов объема на кривые давление-объем (ДО). Противоположные эффекты  $\beta$ -адренергической стимуляции и объемной нагрузки на наклон Es (end-systolic point, конечнo-систолическая точка), являющийся надежным показателем сократимости. При  $\beta$ -адренергической стимуляции контрольная петля с конечнo-систолической точкой 1 становится петлей с точкой 2. Подобно этому, петля с точкой 3 (объемная нагрузка) становится петлей с точкой 4 при  $\beta$ -адренергической стимуляции. Механизм объемного ответа, вероятно, включает в себя растяжение молекулярной пружины — титина (22). Обратите внимание на то, что  $\beta$ -адренергическая стимуляция вызывает значительный положительный инотропный эффект (усиление сократимости), как показано на иллюстрации в виде увеличения крутизны наклона Es, объединяющего конечнo-систолические точки. И наоборот, эффекты повышения объема ЛЖ с увеличением площади петли ДО и увеличение внешней работы происходят без ранних изменений сократимости и только лишь с небольшим отсроченным ее усилением (см. рис. 3–6). (Рис. опубликован по данным (24) с разрешения Lippincott Williams & Wilkins.)

«давление-объем» в конце систолы можно оценить неинвазивно по показателям систолического артериального давления и измеренного эхокардиографическим методом конечнo-систолического объема. Для полного анализа петли необходимо инвазивное измерение давления в ЛЖ, и эта петля является непрямым показателем взаимоотношения Старлинга между силой (измеряется давлением) и длиной мышцы (измеряется косвенно на основании объема). Принято считать, что при состояниях, ассоциированных с повышенной сократительной активностью (повышенный инотропизм), будет развиваться более высокое конечнo-систолическое давление при любом конечнo-систолическом объеме, то есть будет более крутой наклон Es, что будет сопровождаться более высоким потреблением кислорода. Хотя этот показатель и информативен, как и остальные индексы систолической фазы, он все же не является полностью независимым от постнагрузки.

## ДИАСТОЛА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ

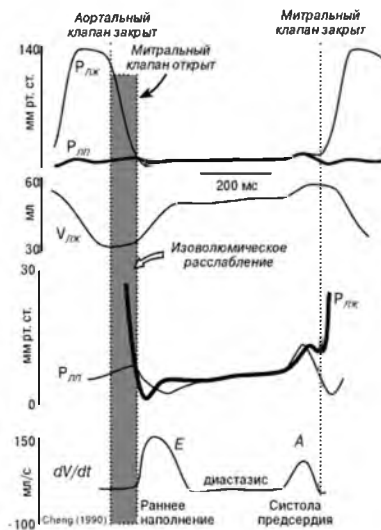
Среди множества сложных клеточных факторов, влияющих на расслабление желудочка, наибольший интерес представляют четыре. Во-первых, чтобы вызвать фазу расслабления, необходимо, чтобы снизился уровень цитоплазматического кальция. Это АТФ-зависимый процесс, требующий фосфорилирования фосфоламбана для захвата кальция СПР. Во-вторых, важное значение имеют присущие миокарду вис-

коэластические свойства. При гипертрофии миокарда расслабление происходит гораздо медленнее. В-третьих, повышение уровня фосфорилирования тропонина I увеличивает скорость расслабления. В-четвертых, на расслабление влияет систолическая нагрузка. Процессы, происходящие при сокращении, косвенно влияют на расслабление. В определенных пределах, чем больше систолическая нагрузка, тем выше скорость расслабления. Эти сложные взаимоотношения подробно были исследованы Brutsaert (2), и их можно упрощенно сформулировать следующим образом. При высокой рабочей нагрузке пиковая концентрация цитоплазматического кальция, как полагают, также должна быть высокой. Высокая концентрация цитоплазматического кальция в конце систолы означает, что скорость падения уровня кальция также будет более высокой при условии эффективного функционирования механизмов его захвата. В этом заключается взаимосвязь систолической нагрузки давлением и скорости диастолического расслабления. Кроме того, большая длина мышечных волокон (при высокой рабочей нагрузке) в конце систолы также должна приводить к более быстрому расслаблению, что является процессом, противоположным зависимой от длины сенситизации, так что имеется более выраженный ответ на скорость снижения концентрации кальция в раннюю диастолу. Но когда систолическая нагрузка превышает определенный лимит, скорость расслабления снижается, вероятно, вследствие избыточного механического стресса на отдельные перекрестные мостики. Таким образом, при застойной СН, вызванной систолической перегрузкой, расслабление становится все более зависимым от постнагрузки, и медикаментозное уменьшение систолической нагрузки должно приводить к улучшению расслабления ЛЖ.

Фаза сердечного цикла, обозначаемая как *изоволюмическое расслабление*, является энергозависимой, требующей АТФ для захвата ионов кальция СРР. То есть, это активный, а не пассивный процесс. Нарушение расслабления является самым ранним событием, фиксируемым у пациентов со стенокардией. Одним из предложенных метаболических объяснений этого является нарушение выработки энергии, в результате чего уменьшается запас АТФ, необходимый для захвата кальция саркоплазматическим ретикуломом в раннюю диастолу. В результате уровень кальция в цитоплазме, достигающий своего пика в систолу, с замедлением возвращается к норме в ранний период диастолы. При других состояниях также имеется взаимосвязь между скоростью диастолического падения концентрации кальция и диастолическим расслаблением, что связано с нарушением функции СРР. Когда нарушение расслабления провоцируется гипотиреозным состоянием, скорость падения концентрации кальция, имевшей место в систолу, также снижается, в то время как при гипертиреозных состояниях происходят обратные изменения. При застойной СН диастолическое расслабление также замедляется и становится нерегулярным, как и скорость падения концентрации цитоплазматического кальция. У большинства пациентов с ишемической болезнью сердца выявляют разнообразные нарушения диастолического наполнения, вероятно, подобные обнаруживаемым при стенокардии. Теоретически, такие нарушения расслабления являются потенциально обратимыми, поскольку зависят от изменений типов перемещения ионов кальция.

### **Фазы диастолы**

С гемодинамической точки зрения диастолу можно разделить на четыре фазы, если использовать клиническое определение диастолы, в соответствии с которым диастола продолжается от закрытия аортального клапана до начала первого тона сердца. Первая фаза диастолы (см. предыдущий подраздел) является



**Рис. 10.** Диастолические фазы наполнения. В верхней части отражено давление в ЛЖ ( $P_{LJ}$ ), в ЛП ( $P_{LP}$ ) и объем ЛЖ ( $V_{LJ}$ ). В средней части рисунка представлено увеличенную шкалу изменений  $P_{LJ}$  и  $P_{LP}$ . В нижней части рисунка отражена скорость изменения объема ЛЖ ( $dV/dt$ ) — показателя скорости наполнения ЛЖ, происходящего в раннюю диастолу, и, далее, вновь во время систолы предсердий в ответ на градиент давления между ЛП и ЛЖ. Между этими двумя фазами находится фаза медленного наполнения или диастазиса. Ранний диастолический градиент давления, представленный в средней части рисунка, появляется в то время, когда давление в ЛЖ падает ниже давления в ЛП, а поздний диастолический градиент является результатом подъема давления в ЛП за счет систолы предсердий. (Рис. основан на авторской интерпретации данных из источника 25.) ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие.

изоволюмической, то есть, по определению, не участвует в наполнении желудочка (рис. 10). Вторая фаза раннего (быстрого) наполнения обеспечивает большую часть наполнения желудочков. Третья фаза — медленного наполнения, или диастазиса, обеспечивает лишь около 5% общего объема наполнения. Финальная фаза — сокращения предсердий — отвечает за остальные 15% объема наполнения.

### Функция предсердий

ЛП помимо хорошо известной функции камеры, получающей кровь, также выполняет следующие действия. Во-первых, за счет пресистолического сокращения и своей насосной функции оно помогает завершить наполнение ЛЖ (18). Во-вторых, предсердие является объемным сенсором сердца и выделяет предсердный натрий-уретический пептид (НУП) в ответ на переходящее растяжение. В-третьих, в предсердии находятся рецепторы афферентных веток различных рефлексов, включая механорецепторы, которые увеличивают частоту деполяризации синусового узла, таким образом, принимая лишь небольшое участие в возникновении тахикардии нагрузки, когда увеличивается венозный возврат (*рефлекс Бейнбриджа*).

Предсердия обладают рядом различий в структуре и функции, по сравнению с желудочками. Миоциты предсердий более мелкие, с меньшей продолжительностью

потенциала действия; более фетальным является тип миозина (это касается как тяжелых, так и легких цепей). Кроме того, предсердия более зависимы от сигнальной системы фосфатидилинозитола, что может объяснить относительно более выраженный положительный инотропный ответ предсердий на повышение концентрации ангиотензина II, по сравнению с желудочками. Более быстрая реполяризация предсердий, как считают, связана с повышенным уровнем оттока калия через каналы  $I_{to}$  и  $I_{KACH}$ . Также следует отметить, что некоторые клетки предсердий способны к спонтанной деполяризации. В общем, эти гистологические и физиологические отличия можно связать со сниженной способностью развивать высокое давление в предсердиях, а не их чувствительностью к изменениям объема, при этом сохраняется достаточная сократительная способность, необходимая для наполнения ЛЖ и ответа на инотропную стимуляцию.

### ***Диастолическая дисфункция при гипертрофии и сердечной недостаточности***

При *гипертрофии миокарда*, как в случаях артериальной гипертензии или тяжелого аортального стеноза, нарушения диастолической функции являются обычными и могут предшествовать систолической дисфункции, от которой существенно отличаются. Механизм диастолической дисфункции не до конца выяснен, хотя считается, что он связан со степенью желудочковой гипертрофии и косвенно с жестким ЛП. Концептуально следует отличать нарушение расслабления от пролонгированного систолического сокращения с задержкой начала нормального расслабления. Экспериментальные данные показывают наличие ряда нарушений на ранних этапах развития гипертрофии миокарда при гипертензии, включая снижение скорости сокращения и расслабления, а также снижение пиковой силы сокращения. Утрата чувствительного к нагрузке компонента расслабления может быть связана с нарушением активности СРР. Нарушение расслабления ассоциируется с повышением вклада позднего (предсердного) наполнения, в результате чего снижается соотношение  $E/A$  (раннее диастолическое наполнение/предсердное наполнение) доплеровской кривой трансмитрального потока. Со временем, по мере прогрессирования гипертрофии и развития миокардиофиброза, снижается податливость ЛЖ, и волна  $E$  вновь становится преобладающей. Поэтому сложно дифференцировать истинно нормальную и *псевдонормальную* графику трансмитрального потока.

При *миокардиальной недостаточности* также имеются множественные нарушения, которые можно выявить при регистрации трансмитрального потока методом доплерографии, включая ранние изменения соотношения скоростей  $E/A$ . Следует отметить, что соотношение  $E/A$  при прогрессировании СН существенно изменяется с формированием псевдонормальной графики потока в более тяжелых стадиях.

### **ПОДАТЛИВОСТЬ**

На диастолический объем сердца влияют как условия нагрузки, так и эластические свойства миокарда, которые обуславливают жесткость, развивающуюся в ответ на растяжение. С клинической точки зрения, жесткость миокарда определяют как показатель  $dp/dv$ , то есть скорость изменения давления по отношению к скорости изменения объема. Эта зависимость является нелинейной, и начальная часть кривой является очень пологой. По мере увеличения давления объем увеличивается все меньше и меньше. Таким образом, существенное увеличение давления происходит лишь при небольшом увеличении объема. Жесткость миокарда в покое частично можно объяснить уникальной коллагеновой сеткой миокарда, которая, как

считают, оказывает сопротивление высокому систолическому давлению, которое в норме развивается в желудочках. Патологическое снижение податливости обычно происходит вследствие нарушений структуры миокарда. Истинная утрата мышечной эластичности происходит по многим причинам, а именно: острая ишемия при стенокардии, постинфарктный кардиосклероз, инфильтративные поражения миокарда, вызывающие рестриктивную кардиомиопатию. При стенокардии временное повышение жесткости, вероятно, вызывается сочетанием повышения уровня внутриклеточного кальция и изменений свойств миокарда. При инфаркте миокарда свойства соединительной ткани меняются через 40 минут после развития окклюзии. В результате заживления формируется фиброз, который перманентно увеличивает жесткость ЛЖ. Если повышается жесткость мышцы, это неизбежно приводит к увеличению жесткости камеры в целом (имеется в виду желудочек).

Понятием, противоположным жесткости, является податливость ( $dV/dP$ ), которая снижается по мере роста жесткости миокарда. Вместо термина «податливость» можно использовать термин «диастолическая растяжимость». Понятие растяжимости описывает не кривую зависимости «давление-объем», а диастолическое давление, необходимое для наполнения желудочка до определенного объема. Таким образом, когда повышается жесткость и снижается податливость, растяжимость является меньшей, как это бывает при СН. Податливость сердца оказывает влияние на кривую Старлинга таким образом, что в более жестком сердце будет более низкая кривая Старлинга. Петля «давление-объем» и скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ также будут изменяться, тогда как исходная петля «давление-объем» будет более круто подниматься вверх. Таким образом, для обеспечения раннего диастолического наполнения будет требоваться более высокое давление в ЛП. Из изложенного следует, что жесткость и податливость являются фундаментальными механическими свойствами сердца.

### **СВОЙСТВА СОКРАТИМОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА У ЧЕЛОВЕКА**

При СН нарушаются многие механические свойства миокарда. Поэтому даже при адекватном венозном давлении наполнения механизм Старлинга нарушается, и УО снижается по сравнению с нормальным, что ведет к снижению артериального давления. Повышение ЧСС является компенсаторным механизмом, поддерживающим СВ и, соответственно, артериальное давление. Однако, нормальный феномен «лестницы» или эффект Бюджича, суть которого заключается в повышении сократимости при повышении ЧСС, существенно нарушен или совсем утрачивается. Поэтому при физической нагрузке у больных с СН тахикардия не способна обеспечить повышение УО. Нейрогуморальная активация при СН с участием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы поддерживает артериальное давление на более низком уровне, по сравнению с исходным, однако с увеличением постнагрузки. При тяжелой миокардиальной дисфункции сердцу приходится преодолевать эти условия за счет снижения эффективности работы. При этом петля «давление-объем» изменяется таким образом, что внутренняя работа увеличивается, а результативность внешней работы уменьшается. К другим нарушениям относятся нарушение реакции на повышение преднагрузки, снижение синтеза циклического АМФ в ответ на  $\beta$ -адренергическую стимуляцию и множественные дефекты систем, регулирующих уровень внутриклеточного кальция. Все это зависит как от нарушений риадиноидных рецепторов СПР с развитием избыточного фосфорилирования, так и от дефек-

та захвата кальция из цитоплазмы с помощью кальциевого насоса. Эти изменения приводят к множественным разнообразным нарушениям механизмов сократимости и расслабления поврежденного миокарда, часто с запаздыванием нарастания и снижения потоков кальция. Кроме того, при повышении постнагрузки на модели изолированного человеческого миокарда, полученного от пациента с тяжелой СН, выявлен аномально пролонгированный и избыточный трансмембранный кальциевый ток, несмотря на очень плохое генерирование силы сокращения (16). Это несоответствие между типом кальциевого обмена и сократительной реакцией миокарда при тяжелой СН можно объяснить нарушением механических свойств миоцитов, таким как преобладание более жесткой изоформы титина.

## ЛИТЕРАТУРА

- Katz AM. *Physiology of the Heart*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1992, p. 453.
- Brutsaert DL, Sys SU, Gilbert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318–325.
- Starling EH. *The Lincac Lecture on the Law of the Heart*. Longmans, Green and Co., London, 1918.
- Frank O. Zur dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895;32: 370–447.
- Fuchs F. Mechanical modulation of the Ca<sup>2+</sup> regulatory protein complex in cardiac muscle. *News Physiol Sci* 1995; 10:6–12.
- Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofibrils. *Circ Res* 1998;83:471–480.
- Filzsimons DP, Moss RL. Strong binding of myosin modulates length-dependent Ca<sup>2+</sup> activation in rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1998;83:602–607.
- Luo W, Grupp IL, Harrer J, et al. Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation. *Circ Res* 1994;75:401–409.
- Mulieri LA, Leavitt BJ, Martin BJ. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 1993;88:2700–2704.
- Fenekon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *PACE* 1996; 19:95–105.
- Flamm SD, Taki J, Moore R, et al. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation* 1990;81:1550–1559.
- Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, et al. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 1980;62:528–534.
- Iskandarian AS, Hakki AH, DePace NL, Manno B, Segal BL. Evaluation of left ventricular function by radionuclide angiography during exercise in normal subjects and in patients with chronic coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1518–1529.
- Upton M, Rerych SK, Roebuck JR, et al. Effect of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am J Cardiol* 1980;45:1154–1160.
- Bar-Shlomo B, Z. Druck MN, Morch JE, et al. Left ventricular function in trained and untrained healthy subjects. *Circulation* 1982;65:484–488.
- Vahl CF, Bonz A, Timek T, Hagl S. Intracellular calcium transient of working human myocardium of seven patients transplanted for congestive heart failure. *Circ Res* 1994;74: 952–958.
- Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;(Suppl 2)75:17–26.
- Holt BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 1994;89:1829–1838.
- Wiggers CJ. *Modern Aspects of Circulation in Health and Disease*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1915.
- Lind AR, McNicol GW. Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. *Canad Med Ass J* 1967;96:703–713.
- Wildrop TG, Eldridge FL, Iwamoto GA, Mitchell JH. Central neural control of respiration and circulation during exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT, eds. *Handbook in Physiology*, section 12. Oxford University Press, New York, 1996, pp. 333–380.
- Granzier HL, Labret S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. *Circ Res* 2004;94:284–295.
- Lew WW. Time-dependent increase in left ventricular contractility following acute volume loading in the dog. *Circ Res* 1988;63:635.
- Suga H. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973;32:314.
- Cheng CP, et al. Effect of loading conditions, contractile state and heart rate on early diastolic left ventricular filling in conscious dogs. *Circ Res* 1990;66:814.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Katz AM. *Physiology of the Heart*, 3rd ed. Chapters 8 and 11. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- Opie LH. *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Chapter 12. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RD, Braunwald E, eds. *Heart Disease*. 7th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2005, pp. 457–489.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

AB	— атриовентрикулярный
AK	— аортальный клапан
AMФ	— аденозинмонофосфат
ATФ	— аденозинтрифосфат
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДЗЛК	— давление заклинивания в легочных капиллярах
ДО	— давление-объем
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ЛЖ	— левый желудочек
ЛК	— легочные капилляры
ЛП	— левое предсердие
МК	— митральный клапан
НУП	— натрийуретический пептид
ПСС	— периферическое сосудистое сопротивление
СВ	— сердечный выброс
СН	— сердечная недостаточность
СПР	— саркоплазматический ретикулум
УО	— ударный объем
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЧСС	— частота сердечных сокращений
Es	— end-systolic point; конечно-систолическая точка
Gs	— stimulatory G protein; стимуляторный протеин G
PKA	— protein kinase A; протеинкиназа A



Clive Rosendorff, MD, PhD

## ВВЕДЕНИЕ

Все кровеносные сосуды имеют внешнюю адвентицию, средний слой гладкомышечных клеток и интиму, выстланную эндотелиальными клетками. Сокращение сосудистых гладкомышечных клеток вызывает изменения диаметра и напряжения стенки кровеносных сосудов. В аорте и больших артериях сокращение гладких мышц сосудов влияет в основном на податливость (понятие, противоположное жесткости) сосуда. На уровне прекапилляров сокращение гладких мышц сосудов регулирует кровоток к различным органам и вносит вклад в формирование периферической резистентности. Податливость больших сосудов и резистентность артериол являются важнейшими составляющими сопротивления сосудистого русла и, таким образом, постагрузки сердца. Емкость циркуляторного русла определяется степенью сокращения вен («емкостные сосуды»), особенно во внутренних органах; эти факторы влияют на венозное давление наполнения, или преднагрузку сердца.

## ТРАНСМЕМБРАННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИОНОВ И ПОТЕНЦИАЛЫ

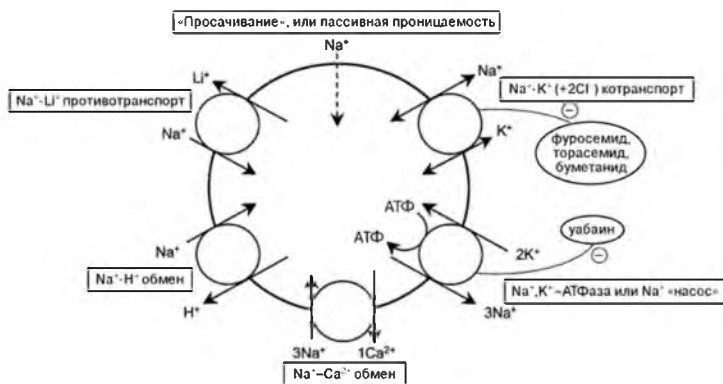
## Калий

Ионы калия ( $K^+$ ) транспортируются в клетки против их электрохимического градиента с помощью убаин-чувствительной  $Na^+K^+$ -аденозинтрифосфатазы ( $Na^+K^+$ -АТФазы), которая выводит из клетки три иона натрия в обмен на два иона калия, входящих в клетку. Это обеспечивает в 20 раз более высокую концентрацию калия внутри клетки, чем вне клетки, и в 10 раз более высокую концентрацию натрия вне клетки, чем внутри клетки.

Мембранный потенциал покоя ( $E_m$ ) возбудимых клеток, включая сосудистые гладкомышечные клетки, зависит от концентрационных градиентов между внеклеточной жидкостью (o) и цитоплазмой (i), а также относительной проницаемости (P) клеточной мембраны для ионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Cl^-$ , что отражено в уравнении Гольдмана постоянного поля:

$$E_m = 61 \log \frac{P_{Na} [Na^+]_o + P_K [K^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_{Na} [Na^+]_i + P_K [K^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

В клетках в состоянии покоя  $E_m$  в основном определяется проницаемостью для ионов  $K^+$  и градиентом, поскольку  $P_K$  намного больше, чем  $P_{Na}$  и  $P_{Cl}$ . В состоянии покоя  $P_K$  прямо связан с потоком  $K^+$  в целой клетке  $I_K = N i P_o$ , где  $N$  — общее число калиевых каналов в мембране,  $i$  — поток калия через один канал и  $P_o$  — вероятность открытого состояния калиевых каналов. Таким образом, когда калиевые каналы закрываются,  $P_o$ ,  $I_K$  и  $P_K$  снижаются, а клеточные мембраны деполаризуются в направлении



**Рис. 1.** Основные пути транспорта катионов через клеточные мембраны. Более подробно — см. текст. АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат.

их порога разряда (то есть становятся более возбудимыми). И наоборот, какой-либо фактор, открывающий калиевые каналы, вызывает гиперполяризацию мембран и делает их менее возбудимыми.

В сосудистых гладкомышечных клетках (СГМК) этот эффект усиливается эффектом мембранного потенциала покоя на вольтаж-контролируемые кальциевые каналы. Когда закрытие или инактивация калиевых каналов снижает  $E_m$ , открываются вольтаж-контролируемые кальциевые каналы, что вызывает вазоконстрикцию. При некоторых типах эссенциальной гипертензии, при первичной легочной гипертензии и легкой гипертензии, индуцированной гипоксией или фенфлюрамином, были описаны дефективные или ослабленные калиевые каналы. Возможна и противоположная ситуация. Препараты, открывающие калиевые каналы, вызывают гиперполяризацию клеток и делают их менее возбудимыми. В СГМК это способствует вазодилатации. К таким препаратам относятся  $\beta$ -адренергические агонисты, мускариновые агонисты, нитроглицерин, оксид азота, простациклин и «открыватели калиевых каналов», например кромокалим, которые сейчас разрабатываются в качестве антигипертензивных средств.

### **Натрий (см. источник 2)**

Основным активным путем транспорта ионов натрия в клетках млекопитающих является натриевый насос или зависимый от  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$   $\text{Na}^+\text{-K}^+$  обменник (рис. 1). Он вызывает большие концентрационные градиенты натрия (снаружи клетки больше, чем внутри) и калия (внутри больше, чем снаружи), что позволяет поддерживать мембрану в состоянии поляризации. Имеются также пассивные транспортеры натрия, которые обеспечивают движение натрия снаружи внутрь клетки вдоль концентрационного градиента.

Все эти потоки натрия были интенсивно изучены в контексте гипертензии у человека, в основном на эритроцитах. Теоретически любое нарушение, снижающее электрохимический градиент для натрия через мембрану СГМК (то есть увеличивающее количество внутриклеточного натрия), снижает порог, при достижении которого эти клетки начинают сокращаться. В клетках почечных канальцев любое увеличение

притока натрия внутрь (через пассивный транспорт натрия) со стороны просвета клетки, или выход натрия из клетки (через  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазный насос}$ ) со стороны вне просвета, вызывает задержку натрия. Как гипертонус гладких мышц сосудов, так и задержка натрия в почках являются важными механизмами гипертонии.

### **НАРУШЕНИЯ АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА НАТРИЯ**

Многие исследования выявили увеличение содержания натрия в эритроцитах пациентов с гипертонией, причем эту находку объясняют дефицитом  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATФазного насоса}$ . Было сделано предположение, что это может быть следствием циркулирующего эндогенного убаин-подобного гормона. В гладких мышцах сосудов увеличенная внутриклеточная концентрация натрия снижает мембранный потенциал покоя, в результате чего снижается порог активации. Кроме того, увеличение концентрации натрия в цитозоле замедляет  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обмен, увеличивая внутриклеточные уровни свободного кальция. Результатом этого является увеличение сократимости кардиомиоцитов и сосудистых гладких мышц и гипертония.

### **НАРУШЕНИЯ ПАССИВНОГО ТРАНСПОРТА НАТРИЯ**

**Обмен  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ .**  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  антипереносчик (активируется несколькими факторами роста, включая ангиотензин II) повышает уровень pH внутри клетки. Считается, что это важный шаг в последовательности событий, ведущих к гипертрофии/гиперплазии гладких мышц сосудов.

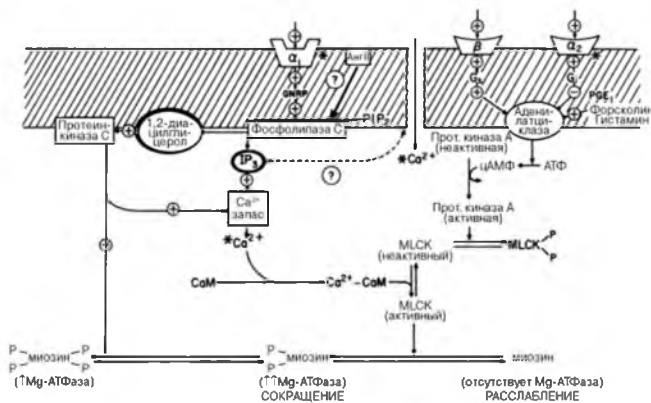
**Котранспорт  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ (+2\text{Cl}^-)$ .** Этот процесс ингибируется петлевыми диуретиками, такими как фуросемид, торасемид и буметанид; было продемонстрировано, что некоторые гипертонивные пациенты имеют патологическую активность котранспорта.

**Противотранспорт  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ .** Некоторые исследования продемонстрировали нарушение этого количественно незначительного транспортного пути в эритроцитах и, по мнению авторов, в СГМК. Поскольку противотранспорт  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ , вероятно, контролируется единственным геном, это привело к большому количеству исследований относительно роли противотранспорта  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$  как потенциального генетического маркера гипертонии. Однако было установлено, что существуют значительные совпадения между лицами с гипертонией и нормотонией.

**Пассивный транспорт  $\text{Na}^+$ .** У некоторых, но не у всех пациентов с гипертонией, имеется увеличенный пассивный (или «просачивание») приток натрия внутрь клетки.

### **СОКРАЩЕНИЕ И РАССЛАБЛЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ СОСУДОВ**

Сократительная активность СГМК (3) зависит в значительной степени от изменений концентрации цитоплазматического кальция, которая, в свою очередь, определяется притоком кальция из внеклеточной жидкости или высвобождением кальция из внутриклеточных запасов, в основном эндоплазматического ретикулула. В состоянии покоя плазматическая мембрана СГМК относительно непроницаема для кальция. При активации кальциевые каналы открываются, что позволяет кальцию двигаться внутрь клетки вдоль концентрационного градиента (рис. 2). Имеется три типа кальциевых каналов. Вольтаж-контролируемые (или потенциал-контролируемые) кальциевые каналы регулируются изменениями мембранного потенциала, а рецептор-контролируемые каналы подчиняются реакциям типа трансмиттер-рецептор или препарат-рецептор. Третий, намного меньший компонент, это путь пассивного просачивания.



**Рис. 2.** Адренергические рецепторы на сосудистых гладкомышечных клетках с их направленными вниз механизмами трансдукции. Альфа<sub>1</sub>-рецепторы, посредством которых происходит вазоконстрикция, действуют через гуаниннуклеотид-регуляторный белок (протеин G), активируя фосфолипазу C, фермент, превращающий фосфатидилинозитолбифосфат (PIP<sub>2</sub>) в 1,2-диацилглицерол и инозитол 1,4,5-трифосфат (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> высвобождает кальций из эндоплазматического ретикулума и, вероятно, также открывает управляющие рецептором кальциевые каналы. Кальций формирует комплексы с кальмодулином (CaM). Этот комплекс активирует киназу миозиновой легкой цепи (MLCK), которая, в свою очередь, фосфорилирует миозин, чтобы облегчить сокращение. Бета-рецепторы, в основном  $\beta_2$ -рецепторы, действуют через стимуляторный белок G (Gs), активируя аденилатциклазу, увеличивая циклический АМФ (цАМФ) и, таким образом, активируя протеинкиназу A. Протеинкиназа A фосфорилирует и, таким образом, инактивирует MLCK, вызывая расслабление гладкомышечных клеток. Альфа<sub>2</sub>-рецепторы через ингибиторный белок G (Gi) ингибируют аденилатциклазу, и поэтому являются вазоконстрикторами. PGE<sub>1</sub> — простагландин.

Высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума (СПР) активируется двумя механизмами. Первый, приток кальция через трансмембранные кальциевые каналы, индуцирует увеличение концентрации кальция в цитозоле. Его обозначают как *индуцированное кальцием высвобождение кальция*. Второе, высвобождение кальция из СПР, контролируется рецептором на СПР — рецептор инозитолтрифосфата (IP<sub>3</sub>), о котором мы будем говорить позже.

Высвобожденный в цитоплазму кальций формирует комплекс с кальмодулином. Этот комплекс связывается и активирует каталитическую субъединицу киназы легкой цепи миозина, которая, в свою очередь, фосфорилирует легкую цепь миозина, позволяя произойти АТФазной активации миозиновых поперечных мостиков актина.

Расслабление гладких мышц сосудов может происходить при любой комбинации следующих механизмов: 1) гиперполяризации мембраны гладких мышц сосудов; 2) ингибировании вхождения кальция; 3) увеличении концентрации в цитоплазме циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) и 4) увеличении формирования циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ).

### Гиперполяризация

Мембранный потенциал покоя у СГМК, как и у всех клеток, зависит от трансмембранного градиента ионов, способных к диффузии, особенно натрия и калия.

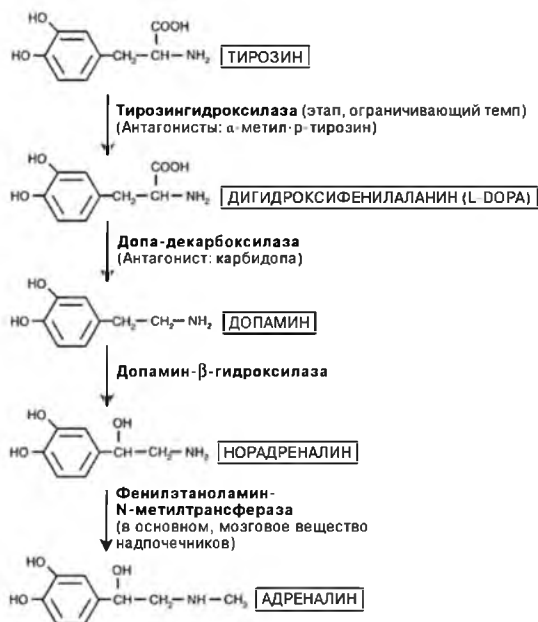


Рис. 3. Биосинтез катехоламинов.

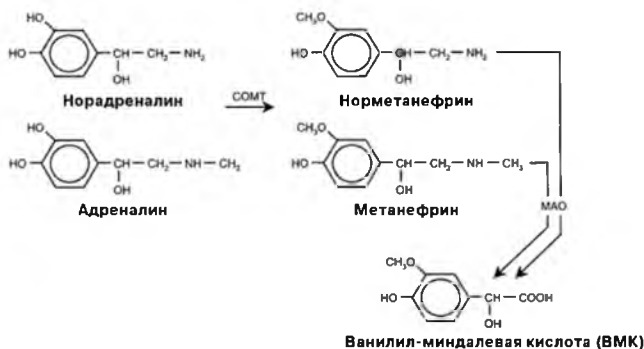
Изменения мембранного потенциала покоя могут влиять на открытие кальциевых каналов в плазматической мембране или могут модифицировать  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обменник. Гиперполяризация может быть вызвана путем активирования  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азной системы, когда три иона натрия выводятся из клетки в обмен на два иона калия, которые закачиваются в клетку. Это снижает приток кальция в клетку через вольтаж-контролируемые кальциевые каналы, а также будет стимулировать  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  противотранспорт, чтобы способствовать выведению кальция. Это может быть механизмом расслабления, индуцируемого эндотелиальным гиперполяризующим фактором (ЭГПФ). Другой механизм возникновения гиперполяризации — увеличение проницаемости мембраны к калию, что позволяет большему количеству калия выйти из клетки вдоль его концентрационного градиента, вызывая больший (более негативный) мембранный потенциал покоя. Указанный механизм является основой для разработки нового класса антигипертензивных и вазодилатирующих препаратов, таких как кромокалим, пинацидил и никорандил, известных как *открыватели калиевых каналов*.

### Ингибирование входа кальция

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция, блокируют рецептор-активированный или вольтаж-активированный приток кальция в клетку. Они не ингибируют внутриклеточное высвобождение кальция, не снижают пассивное вхождение кальция (просачивание кальция) и не стимулируют выведение кальция ( $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ аза и  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  противотранспорт).



**Рис. 4.** Биосинтез и высвобождение катехоламинов из окончаний симпатических нервов. Норадреналин (НА) сохраняется в везикулах и высвобождается вместе с АТФ и хромогранинами (Chr — chromogranins). После высвобождения НА может активировать адренергический рецептор (захват 2), захватываться нейроном (захват 1), ингибировать через  $\alpha_2$ -рецепторы ( $\alpha_2$ -R), находящиеся до соединения, дальнейшее высвобождение НА или метаболизироваться внутри нейрона или за его пределами. \* — захват НА везикулой. Блокируется резерпином. MAO — моноаминоксидаза.



**Рис. 5.** Метаболизм норадреналина и адреналина. COMT — катехол-О-метилтрансфераза; MAO — моноаминоксидаза.

### Увеличение циклического аденозинмонофосфата

Бета-адренергические рецепторы на плазматической мембране способствуют конверсии внутриклеточного АТФ в цАМФ через фермент аденилатциклазу. Аденилатциклаза связывается с рецептором с помощью гуаниннуклеотид-связывающего протеина (протеина G). В клетке цАМФ связывается и активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, фосфорилирует киназу миозиновой легкой цепи, блокируя, таким образом, сокращение и снижая вазомоторный тонус (см. рис. 2).

## АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

На рисунке 3 продемонстрирован биосинтетический путь синтеза катехоламинов, допamina, норадренина (НА) и адренина (А), каждый из которых играет очень важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (4, 5). Этот биосинтез происходит в адренергических нервах (до этапа НА включительно) и в мозговом веществе надпочечников.

Катехоламины хранятся в окончаниях адренергических нервов и в везикулах хромафинных клеток надпочечников вместе с АТФ и накопительными протеинами, называемыми как *хромогранинами*. Концентрация катехоламинов в везикулах постоянно пополняется благодаря синтезу *de novo* из предшественников (допаминная  $\beta$ -гидроксиллаза локализуется в пределах везикул) и повторному захвату нейронами высвобожденного НА (захват 1). Высвобождение и повторный захват НА описаны на рисунке 4, а метаболизм НА — на рисунке 5. Из трех ферментов, принципиально отвечающих за метаболизм НА, для двух имеются ингибиторы, использующиеся клинически. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) используются для лечения депрессии, поскольку они блокируют метаболизм НА в центральной нервной системе, а ингибитор МАО селигилин используется как дополнение к L-допе для лечения болезни Паркинсона. У пациентов, принимающих ингибитор МАО, прием с пищей тирамина (например в твердом сыре) может вызвать угрожающий жизни гипертензивный криз. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы используются с L-допой для лечения болезни Паркинсона. Измерения катехоламинов, таких как А, НА и допамин, а также их метаболитов, таких как метанефрин, нонметанефрин и ванилилминдалевая кислота, в крови или моче используются в диагностике феохромоцитомы (см. раздел 32).

### Адренергические рецепторы

Основные адренергические рецепторы,  $\alpha$  и  $\beta$ , обычно подразделяются на  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . На самом деле известны девять подтипов, которые обозначаются  $\alpha_{1A, B, C}$ ,  $\alpha_{2A, B, C}$  и  $\beta_{1, 2, 3}$  (6). В СГМК имеются  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -рецепторы. Для всех трех типов действие на СГМК опосредуется через гуаниннуклеотид-связывающие регулирующие протеины (протеины G).

Альфа<sub>1</sub>-рецепторы более чувствительны к НА, чем к А, и являются вазоконстрикторами. Их действие опосредуется через протеин  $G_{\alpha_q}$  с активацией фосфолипазы С, а также через непосредственную активацию кальциевых каналов, активацию обмена  $Na^+-H^+$  и  $Na^+-Ca^{2+}$  и ингибирование калиевых каналов. Фосфолипаза С катализирует превращение фосфатидилинозитолбисфосфата (PIP<sub>2</sub>) в инозитолтрифосфат (IP<sub>3</sub>) и 1,2-диацилглицерол. IP<sub>3</sub> воздействует на IP<sub>3</sub>-рецептор на саркоплазматической мембране, чтобы высвободить кальций в цитоплазму, который связывается с кальмодулином, чтобы сформировать комплекс  $Ca^{2+}$ -кальмодулин. Этот комплекс активирует киназу миозинового легкой цепи (MLCK), чтобы произошло фосфорилирование миозина итаким образом было вызвано сокращение. 1,2-диацилглицерол активирует протеинкиназу С. Помимо инициации сокращения СГМК, устойчивая стимуляция  $\alpha_1$ -рецепторов также запускает клеточные процессы, ведущие к гипертрофии или гиперплазии, а именно путем высвобождения кальция и протеинкиназы С, стимулирующих рост и пролиферацию через разнообразные механизмы, включая систему киназы митоген-активированного протеина (MAP) (см. ниже «Ренин-ангиотензиновая система»).

Сосудистые  $\beta$ -рецепторы, в основном  $\beta_2$ , связаны с  $G_{\alpha_s}$  (стимуляторным) протеином; протеин  $G_{\alpha_s}$  активирует аденилатциклазу, превращающую АТФ в цАМФ. цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует и вследствие этого инактиви-

вирует MLCK. Таким образом, стимуляция  $\beta$ -рецепторов вызывает вазодилатацию. Поэтому  $\beta$ -адреноблокаторы являются прямыми вазоконстрикторами (и поэтому относительно противопоказаны у пациентов с тяжелым заболеванием периферических артерий); их антигипертензивное действие является следствием действия на сердце, в результате чего снижается сердечный выброс, и на почки, где они блокируют высвобождение ренина.

Альфа<sub>2</sub>-рецепторы характеризуются следующим порядком мощности эффекта: А больше НА. Как и  $\alpha_1$ -рецепторы, они также являются вазоконстрикторами, но через другой механизм. Альфа<sub>2</sub>-рецепторы связываются с ингибиторным протеином G (G<sub>i</sub>), в результате чего ингибируется связанная с мембраной аденилатциклаза. Поэтому они оказывают ингибирующее влияние на формирование цАМФ, активирование протеинкиназы А и фосфорилирование MLCK, что приводит к вазоконстрикции. Имеются также  $\alpha_2$ -ауторецепторы на окончаниях постганглионарных симпатических нервов, в которых синтезируется и высвобождается НА. Эти  $\alpha_2$ -ауторецепторы реагируют на высвобожденные (или циркулирующие) катехоламины, вызывая ингибирование дальнейшего высвобождения НА. Также активирование  $\alpha_2$ -ауторецепторов в мозге снижает активность симпатической нервной системы. Стимулирование этих рецепторов с помощью клонидина и подобных  $\alpha_2$ -агонистов снижает артериальное давление.

### **Допамин**

Допамин (7) является не только предшественником НА и А, он также сам является нейротрансмиттером. СГМК содержат как D<sub>1</sub>-, так и D<sub>2</sub>-рецепторы. D<sub>1</sub>-рецепторы локализованы в сердце (миокардиальные клетки и коронарные сосуды), СГМК, коре надпочечников (клетки гломерулярной зоны) и в канальцевых клетках почек. Стимулирование D<sub>1</sub>-рецепторов допамином, добутамином или фенолдопамом вызывает вазодилатацию через увеличение уровня аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы А, подобно действию  $\beta_2$ -рецепторов. Это стимулирование также вызывает натрийурез и диурез через ингибирование активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> антипереносчика, в результате чего снижается реабсорбция натрия.

D<sub>2</sub>-рецепторы обнаруживаются в эндотелиальном и адвентициальном слоях кровеносных сосудов, где их функция неизвестна; на клетках гипофиза, где они ингибируют секрецию пролактина и где оказывает свое действие бромокриптин (агонист D<sub>2</sub>-рецепторов), снижая гиперпролактинемия; а также в гломерулярной зоне надпочечников, где они ингибируют секрецию альдостерона. D<sub>2</sub>-рецепторы также имеются на окончаниях симпатических нервов, где они ингибируют высвобождение НА.

### **РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА**

Основными компонентами ренин-ангиотензиновой системы (7–9) являются ангиотензиноген, ренин, ангиотензин I (Анг I), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (Анг II).

Ангиотензиноген, большой глобулярный протеин, синтезируется в печени. Фермент ренин расщепляет леуцин-валиновую связь в N-терминальной зоне человеческого ангиотензиногена, приводя к образованию декапептида Анг I. Основным источником ренина являются юктагломерулярные клетки афферентных артериол почек. Трансляция рениновой мРНК в этих клетках продуцирует препроренин, который, в свою очередь, превращается в проренин. Юктагломерулярные клетки превращают проренин в ренин, и оба фермента секретируются. Проренин является преобладающей в циркуляции формой ренина, однако основное место превращения проренина в ренин неизвестно. В кровеносных сосудах прорениновая мРНК экс-



прессуруется на очень низких уровнях или отсутствует, но сосудистая ткань сильно захватывает проренин. Можно предположить, что кровеносные сосуды могут быть принципиальным местом формирования ренина из циркулирующего проренина. Существуют некоторые противоречия относительно того, синтезируется ли ренин значимо в сердечно-сосудистой ткани или он целиком захватывается из плазмы.

АПФ превращает Анг I в октопептид Анг II, также он инактивирует брадикинин. Брадикинин стимулирует высвобождение вазодилатирующих простагландинов и оксида азота и может вызывать кашель, вызванный ингибиторами АПФ.

Некоторые энзиматические пути, независимые от АПФ (тканевой активатор плазминогена [т-АП], кателпсин, тонин и эластаза), позволяют Анг II формироваться непосредственно из ангиотензиногена. Другие ферменты, помимо АПФ (т-АП, тонин, кателпсин G, химазы и химостатин-чувствительный ангиотензин II генерирующий фермент), катализируют формирование Анг II из Анг I. Значение этих путей не совсем понятно; в частности, не известно, существуют ли *in vivo* эти АПФ-независимые пути, или они активируются лишь при блокаде обычного пути АПФ. Также, имеется очень мало или вообще отсутствуют экспериментальные доказательства того, что АПФ-независимые пути существенно способствуют биосинтезу Анг II или развитию гипертрофии сосудов.

Еще один путь, вызывающий интерес, это превращение Анг I в семипептидный ангиотензин (Анг 1-7) несколькими эндопептидазами. Анг 1-7 является эндогенным конкурентным ингибитором Анг II. С участием АПФ при распаде Анг 1-7 образуется неактивный Анг 1-5. Поэтому во время терапии ингибиторами АПФ увеличивается количество Анг 1-7, имеющего вазодепрессорную функцию и препятствующего росту.

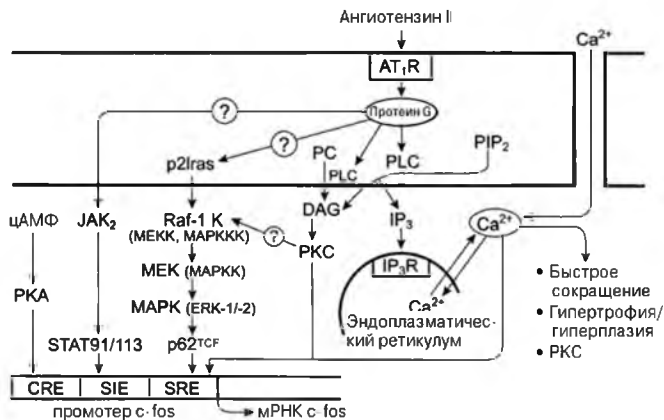
### **Рецепторы ангиотензина II**

Существует два основных типа рецепторов Анг II:  $AT_1$  и  $AT_2$ . Рецепторы  $AT_1$  выявлены в сосудистой и многих других тканях. Почти наверняка можно утверждать, что через эти рецепторы происходит трансдукция опосредованных Анг II сердечно-сосудистых эффектов, что обсуждается в следующем подразделе.

Меньше известно о рецепторах  $AT_2$ . Тот факт, что мест связывания рецепторов  $AT_2$  намного больше в фетальной и неонатальной тканях, чем в тканях взрослого, позволяет предположить, что рецепторы  $AT_2$  играют роль в развитии. Они локализируются преимущественно в мозге, мозговом веществе надпочечников и почках. Вероятно, острые сердечно-сосудистые эффекты Анг II не связаны с рецепторами  $AT_2$ . Также, о чем будет сказано позже, большинство эффектов усиления роста артерий под влиянием Анг II, вероятно, опосредуются через рецепторы  $AT_1$ . Однако имеются некоторые новые доказательства того, что экспрессия рецепторов  $AT_2$  связана с угнетением роста СГМК, в отличие от эффекта усиления роста при стимуляции рецепторов  $AT_1$  (10).

### **Пути сигнальной трансдукции ангиотензина II для митогенеза и роста**

Рецепторы  $AT_1$  присутствуют в сосудистой и многих других тканях и, вероятно, опосредуют вазоконстрикторный эффект Анг II и стимуляцию роста гладких мышц сосудов. Как и  $\alpha_1$ -рецептор, рецептор  $AT_1$  связывается с протеином G, в результате чего фосфатидилинозитолбифосфат ( $PIP_2$ ) активируется до инозитол-1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ) и 1,2-диацилглицерола (рис. 6).  $IP_3$ , который действует через  $IP_3$ -рецептор на эндоплазматическом ретикулуме, стимулирует мобилизацию кальция из внутриклеточных запасов. Указанный процесс также ускоряется вследствие притока кальция



**Рис. 6.** Пути сигнальной трансдукции для рецептора ангиотензина II (подтип AT<sub>1</sub>). Рецептор связывается с гуаниннуклеотид-связывающим регуляторным протеином (протеин G), активирующим фосфолипазу C (PLC). PLC катализирует гидролиз фосфатидилинозитолбифосфата (PIP<sub>2</sub>) в результате чего образуется инозитол-1,4,5-трифосфат (IP<sub>3</sub>) и 1,2-диацилглицерол (DAG). Инозитол-1,4,5-трифосфат, действуя через IP<sub>3</sub> рецепторы (IP<sub>3</sub>R) на эндоплазматическом ретикулуме, стимулирует мобилизацию кальция из внутриклеточных запасов — процесс, который также ускоряется притоком кальция через вольтаж-зависимые кальциевые каналы во время активации (кальций-зависимое высвобождение кальция). Свободный кальций в цитозоле имеет много эффектов, связанных с сократимостью и гипертрофией или гиперплазией клеток, включая активацию протеинкиназы C (PKC). Альтернативный путь формирования DAG — через гидролиз фосфатидилхолина (PC) посредством PLC. DAG активирует PKC, которая, в свою очередь, может индуцировать гипертрофию или гиперплазию через несколько механизмов, одним из которых является активация элемента сыровоточного ответа (SRE) на промоторе *c-fos*. SRE также взаимодействует с продуктами митоген-активированного протеина (MAP) каскада фосфорилирования киназы. И PKC, и гуаниннуклеотидсвязывающий протеин с низким молекулярным весом, p21ras, регулируют серин-треонинкиназу, raf-киназу (Raf-1 K), которая действует как MEK киназа (или MAP киназа киназы киназы — MAPKKK). MEK (MAP/ERK киназа) является MAP киназой киназы (MAPKK); MAP киназа имеет две активные изоформы: внеклеточно сигналрегулирующая киназа-1 и -2 (ERK-1 и -2). Субстраты для активированной MAP киназы включают фактор транскрипции p62<sup>TCF</sup>, формирующий комплекс на промоторе *c-fos* (SRE). Ангиотензин II также стимулирует фосфорилирование и активность STAT 91 и STAT 113 через действие Janus-киназы 2 (JAK<sub>2</sub>); она взаимодействует с *sis*-индуцирующим элементом (SIE) на промоторе *c-fos*. Другим элементом промотора *c-fos* является отвечающий элемент cAMP, чувствительный к протеинкиназе A (PKA). Важность этого пути в передаче сигнала ангиотензина II в клетке не определена (из источника 8).

через вольтаж-зависимые кальциевые каналы. Увеличение концентрации кальция в цитозоле является важным компонентом как активации сократительных белков гладких мышц сосудов, так и медиации промотирующих рост эффектов Анг II и других факторов роста, по меньшей мере частично, через активацию протеинкиназы C.

Альтернативный путь формирования 1,2-диацилглицерола — гидролиз фосфатидилхолина фосфолипазой D. И 1,2-диацилглицерол, и кальций активируют протеинкиназу C, имеющую много эффектов. PKC влияет на трансмембранный натриево-калиевый обмен, в результате чего происходит ощелачивание цитоплазмы, важное для митогенеза. PKC активирует элемент сыровоточного ответа (SRE), выявленный на промотерной зоне *c-fos*, протоонкоген раннего ответа, акти-

вируемый Анг II, который считается важным фактором инициации ядерных событий, ведущих к пролиферации и росту клеток.

Существуют альтернативные пути сигнальной трансдукции для Анг II. Одним из них является киназный каскад MAP. Хотя многие компоненты этого пути были идентифицированы, не известно, как Анг II (который связывается с рецептором, сопряженным с протеином С, и у рецептора отсутствует внутренняя тирозинкиназная активность) поддерживает каскад фосфорилирования MAP-киназы. Один возможный механизм состоит в регуляции Raf-1 киназы с помощью протеинкиназы С. Тем не менее, имеются убедительные доказательства того, что через путь MAP-киназы опосредуются некоторые эффекты Анг II, промотирующие рост сосудов. Этот и связанные с ним пути показаны на рисунке 6.

Пока не известно, до какой степени эти пути сигнальной трансдукции используются рецепторами, такими как  $AT_1$ ,  $\alpha_1$ -адренергические и эндотелиновые, каждый из которых опосредованно способствует вазоконстрикции и гипертрофии сосудов. Не так много известно о физиологической специфичности этих путей, например, какой из них важен для гипертрофии клеток, а не гиперплазии, какой селективно активирует c-fos, c-jun или c-myc и от какого пути зависят многочисленные внутриклеточные события, активированные Анг II. Однако очевидно, что это область исследований с огромным потенциалом для разработки новых и очень точных средств генной и лекарственной терапии многих клинических проблем.

### ***Атерогенные эффекты ангиотензина II***

В зависимости от изучаемой модели Анг II может вызывать только гипертрофию СГМК, гипертрофию и синтез ДНК без деления клеток (полиплоидию) или синтез ДНК с делением клеток (гиперплазию). Эти различные эффекты Анг II в разных клеточных моделях и у животных с гипертонией объяснить сложно. Однако несколько линий доказательств позволяют предположить, что Анг II стимулирует как пролиферативные, так и антипролиферативные процессы в клетках. Пролиферативные эффекты включают стимулирование через рецепторы  $AT_1$  факторов роста цепи тромбоцитарного фактора роста А и фактора роста базисных фибробластов, вероятно, через рецептор  $AT_1$ . Антипролиферативные процессы включают трансформирующий фактор роста  $\beta_1$ . Другим антипролиферативным механизмом является способность рецепторов  $AT_2$  опосредовать программированную смерть клеток (апоптоз) путем дефосфорилирования MAP киназы или ингибирования гуанилатциклазы.

Анг II также имеет выраженное влияние на состав экстрацеллюлярного матрикса СГМК, включая синтез и секрецию тромбоспондина, фибронектина и тенасцина. Другие процессы атерогенеза, стимулированные Анг II, включают миграцию СГМК, активацию, высвобождение фактора  $\alpha$  некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), адгезию к эндотелиальным клеткам моноцитов периферической крови человека и тромбоз. Анг II увеличивает концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Все эти эффекты увеличивают вероятность наличия атерогенного и протромботического действия Анг II и того, что ингибиторы АПФ или антагонисты Анг II могут оказывать определенный защитный эффект через указанные механизмы.

### ***Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на структуру артерий***

Гипертония вызывает стойкие и выраженные изменения структуры и функциональных свойств артерий и артериол, обуславливающие увеличение резистентности артерий и их жесткости. К этим изменениям относятся:

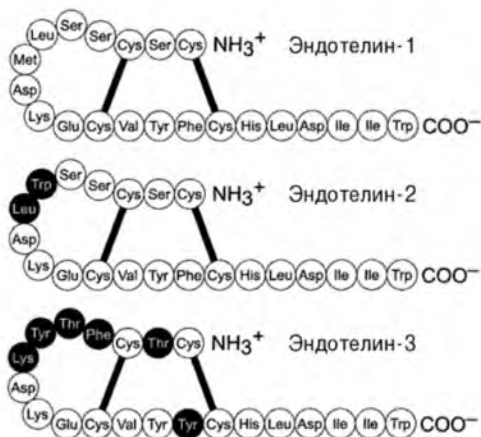


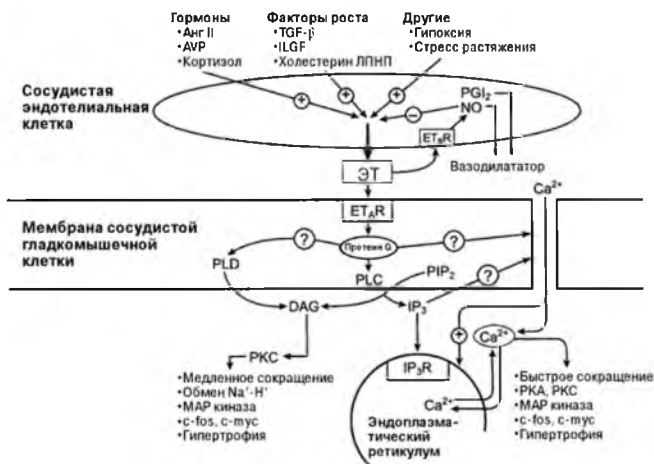
Рис. 7. Молекулярная структура эндотелина-1, -2 и -3 (из источника 12).

- уменьшение внешнего и внутреннего диаметра стенки сосуда без какого-либо увеличения площади их поперечного сечения — процесс, известный как *ремоделирование*;
- изменение толщины стенки с гипертрофией меди, миоинтимальной пролиферацией и увеличением содержания коллагена;
- повышение пассивной жесткости стенки сосуда, вероятно, вызванное увеличением содержания коллагена и массы гладких мышц;
- повышение активного тонуса сосудистых мышц, вызванное разнообразными локальными и внешними метаболическими и нейрогормональными факторами.

Многие исследования показали, что ингибиторы АПФ противодействуют всем этим механизмам. Является ли предупреждение сосудистой гипертрофии ингибиторами АПФ в этих моделях гипертонии у животных уникальным для данного класса антигипертензивных средств, или это неспецифическое следствие снижения артериального давления? Чистые вазодилаторы, такие как гидралазин, увеличивающие уровень в плазме Анг II, не предупреждают утолщения сосудистой стенки, несмотря на нормализацию артериального давления. Установлено, что ингибиторы АПФ являются более эффективными, чем другие антигипертензивные средства ( $\alpha$ -блокаторы, вазодилаторы) в уменьшении сосудистой гипертрофии, несмотря на подобное снижение артериального давления.

### **Антагонисты рецепторов ангиотензина II**

Серьезным прорывом в медикаментозной антигипертензивной терапии была разработка непептидных антагонистов рецепторов Анг II, которые иногда называют блокаторами рецепторов ангиотензина, или БРА (лосартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан, олмесартан, телмисартан), селективных к подтипу рецепторов  $AT_1$ , опосредующих вазоконстрикторные эффекты Анг II. Ключевой вопрос состоит в том, может ли эффект развития гипертрофии под влиянием Анг II также ингибироваться селективными антагонистами рецепторов  $AT_1$ . Эти препараты блокируют инду-



**Рис. 8.** Стимулы для высвобождения эндотелина (ЭТ) и пути его сигнальной трансдукции. Продукцию ЭТ и его высвобождение эндотелиальными клетками сосудов стимулируют гормоны, такие как ангиотензин II (Анг II), аргинин-вазопрессин (АVP) и кортизол; факторы роста, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулиноподобный фактор роста (ILGF) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); другие факторы, такие как гипоксия и стресс растяжения. Эндотелиальная клетка имеет рецепторы ET<sub>a</sub> (ET<sub>a</sub>R), через которые может опосредоваться вазодилатация путем высвобождения оксида азота (NO) и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). NO также ингибирует высвобождение эндотелием эндотелина. Преобладающим эндотелиновым рецептором в мембране сосудистых гладкомышечных клеток является тип ET<sub>b</sub> (ET<sub>b</sub>R), который связывается с гуаниннуклеотид-связывающим регуляторным протеином (протеин G), активирующим фосфолипазу C (PLC). PLC катализирует гидролиз фосфатидилинозитол бифосфата (PIP<sub>2</sub>) к инозитолу-1,4,5-трифосфату (IP<sub>3</sub>) и 1,2-диацилглицеролу (DAG). IP<sub>3</sub>, действуя через P<sub>3</sub>-рецептор (IP<sub>3</sub>R) на мембране эндоплазматического ретикулума, стимулирует высвобождение кальция в цитозоль — процесс, который также ускоряется притоком кальция через вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа во время активации (зависимое от кальция высвобождение кальция). Свободный кальций в цитозоле имеет несколько эффектов, касающихся сократимости и гипертрофии клеток, вероятно, с вовлечением протеинкиназы A (PKA) и C (PKC), MAP киназы и протоонкогенов, таких как c-fos и c-myc. DAG может формироваться под действием PLC или фосфолипазы D (PLD) и ощелачивать цитоплазму (обмен Na<sup>+</sup>·H<sup>+</sup>), активирует MAP киназу и протоонкогены и таким образом способствует гипертрофии (из источника 12).

цированный Анг II синтез ДНК и протеина, а также внутриклеточную мобилизацию кальция в СГМК, тогда как антагонисты рецепторов AT<sub>2</sub> не имеют такого эффекта. У интактных животных результаты соответствовали полученным на культурах клеток: отмечается уменьшение толщины меди в аорте и артериях гипертензивных крыс, получающих эти препараты.

## ЭНДОТЕЛИН

Эндотелин (ЭТ) (11, 12) — пептид, состоящий из 21 аминокислоты (рис. 7) и имеющий три изоформы: эндотелин-1 (ЭТ-1), эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3). Сначала они были открыты как продукты эндотелиальных клеток, но после этого было выявлено, что эти пептиды также продуцируются другими клетками, включая

сердечные, клетки почечных канальцев и СГМК. «Большой ЭТ» (39 аминокислот) формируется из проэндотелина (39 аминокислот) под действием эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ); ЭПФ после этого расщепляет большой ЭТ с формированием активного ЭТ, содержащего 21 аминокислоту. Высвобождение эндотелина стимулируется многими факторами, включая гормоны (Анг II, вазопрессин, катехоламины, инсулин), факторы роста (трансформирующий рост фактор- $\beta$ , инсулиноподобные факторы роста), метаболические факторы (глюкоза, холестерин липопротеинов низкой плотности), гипоксию и изменения стресса растяжения (*shear stress*) сосудистой стенки (рис.к 8).

Существует два эндотелиновых рецептора — ЭТ<sub>1</sub> и ЭТ<sub>B</sub>. Они являются связанными с протеином G рецепторами, активирующими фосфолипазу C, которая, в свою очередь, мобилизует внутриклеточный кальций, активирует протеинкиназу C, стимулирует обмен  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  с результирующим повышением уровня pH внутри клетки и активирует MAP киназу и протоонкогены *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*. Рецепторы ЭТ<sub>A</sub> реагируют в основном на ЭТ-1, они выявлены преимущественно на СГМК и через них опосредуются вазоконстрикция, пролиферация и гипертрофия клеток. Рецепторы ЭТ<sub>B</sub> имеют два подтипа: эндотелиальный рецептор, активирующий высвобождение оксида азота (NO), и рецептор сосудистых гладких мышц, через который опосредуется вазоконстрикция. Рецептор ЭТ<sub>A</sub> преобладает в кардиомиоцитах взрослого. Эндотелины оказывают как хронотропное, так и инотропное воздействие на сердечную мышцу. Рецепторы ЭТ<sub>B</sub> отсутствуют в коронарной циркуляции; таким образом, эндотелины являются коронарными вазоконстрикторами.

Последовательность событий, инициирующих связывание эндотелина с рецепторами ЭТ<sub>A</sub> (см. рис. 8), включает (зависимую от протеина G) активацию фосфолипазы C, приводящую к гидролизу фосфатидилинозитолбифосфата с образованием инозитола-1,4,5-трифосфата ( $\text{IP}_3$ ) и 1,2-диацилглицерола.  $\text{IP}_3$  способствует высвобождению кальция из запасов эндоплазматического ретикулула, а  $\text{IP}_3$  и протеины G могут также открыть вольтаж-зависимые кальциевые каналы в клеточной мембране, что приводит к увеличению концентрации кальция в цитозоле. Это важно как для активации сократительных протеинов в клетке, так и для роста клеток и пролиферации. Указанные механизмы сигнальной трансдукции эндотелиновых рецепторов являются общими для  $\alpha_1$ -рецепторов и рецепторов Анг II в сосудах.

В дополнение к ключевой роли цитозольного кальция в пролиферации клеток активация протеинкиназы C посредством 1,2-диацилглицерола может также вызвать повышение регуляции генов, отвечающих за рост клеток как в СГМК, так и кардиомиоцитах. Этот эффект может опосредованно возникнуть вследствие повышения уровня pH внутри клетки и/или активации MAP киназы. Известно, что MAP киназы индуцируют фосфорилирование ядерных протеинов; таким образом, киназный путь протеинкиназа C–MAP может быть вероятной сигнальной системой, связывающей Анг II и активацию эндотелином поверхностных клеточных рецепторов с изменениями активности ядра клетки. Через рецепторы ЭТ<sub>A</sub> также может опосредоваться атеросклероз путем стимулирования воспалительных медиаторов (таких как ядерный фактор  $\kappa\text{B}$ ), молекул адгезии (межклеточная молекула-1 адгезии [ICAM-1] и молекулы-1 адгезии сосудистых клеток [VCAM-1]) и хемокинов (таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1).

### **Эндотелин при гипертензии**

Убедительными доказательствами роли эндотелина при гипертензии являются следующие: повышение уровней пептида в плазме или в сосудистой ткани; по-

тенциация вазоконстрикторных реакций как следствие повышенной реактивности сосудистых гладких мышц или сосудистой пролиферативный эффект; устойчивое повышение артериального давления во время хронической внутривенной инфузии; или нормализация повышенного артериального давления при использовании антагонистов эндотелиновых рецепторов.

Концентрация в плазме иммунореактивного ЭТ-1 очень незначительно повышена или нормальная при использовании большинства моделей гипертензии у крыс. У лиц с гипертензией уровни эндотелина в плазме были нормальные, незначительно повышены или существенно повышены. Это не исключает важной роли эндотелина в патогенезе гипертензии. Предполагают, что высвобождение эндотелина в основном происходит вне сосуда, то есть паракринно из эндотелиальных клеток в направлении сосудистой стенки. При этом в циркуляцию просачивается минимальное количество ЭТ или он вообще туда не попадает.

Повышенные уровни эндотелина в плазме (а также симпатическая активность и уровни норадреналина в плазме) у потомков родителей с гипертензией, но не с нормотензией, свидетельствуют о генетически детерминированном нарушении регуляции высвобождения эндотелина и симпатической нервной системы в ответ на определенные стрессорные стимулы в первой группе. Данные относительно реакции сосудов на ЭТ при гипертензии неоднозначны. В некоторых моделях гипертензии у животных реакция сосудов на ЭТ повышена, но в моделях гипертензии у крыс, у которых создавали перегрузку натрием и жидкостью, а также при гипертензии у человека реакция на ЭТ-1 ослаблена. Это может быть следствием снижения чувствительности эндотелиновых рецепторов в ответ на повышенную выработку ЭТ.

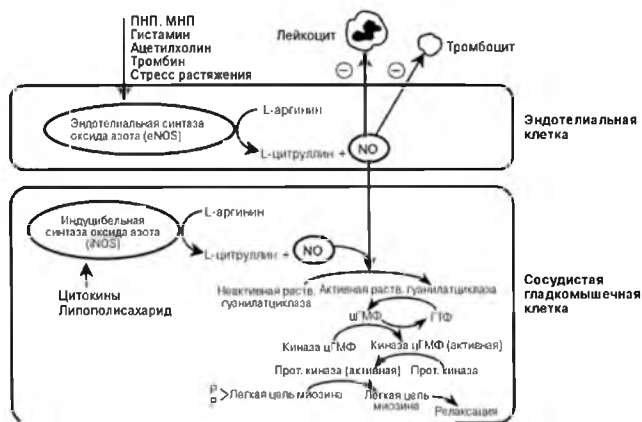
Хроническая внутривенная инфузия ЭТ-1 вызывает продолжительную гипертензию у находящихся в сознании крыс. Антагонисты рецепторов ЭТ блокируют повышение артериального давления в некоторых, но не всех моделях гипертензии у крыс. Уже имеются непептидные селективные антагонисты рецепторов ЭТ; это поможет установить важность ЭТ при гипертензии у человека и привести к разработке важного нового класса антигипертензивных средств. Уже проводятся ранние клинические исследования.

### ***Гипертрофия сердца и сердечная недостаточность***

Кроме способности вызывать коронарную вазоконстрикцию и ишемию миокарда при гипертензии, ЭТ-1, подобно Анг II, является фактором роста для кардиомиоцитов и может быть вовлечен в процесс гипертрофии миокарда. При сердечной недостаточности нейрогормональная активация включает систему ЭТ. Антагонисты рецепторов ЭТ улучшают функцию сердца и гемодинамику у экспериментальных животных и у людей, но это может быть простым следствием блокады эндотелин-зависимой системной вазоконстрикции со снижением постнагрузки левого желудочка.

### ***Атеросклероз***

Все основные клеточные компоненты атеросклеротического повреждения — эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги — могут экспрессировать ЭТ-1. При атеросклерозе увеличивается экспрессия мРНК ЭТ-1. Вследствие этого ЭТ-1 накапливается и действует как хемоаттрактант для моноцитов. У животных селективная блокада рецепторов ЭТ<sub>A</sub> снижает число и размер пенстых клеток макрофагов и уменьшает формирование неинтимы.



**Рис. 9.** Механизмы сигнальной трансдукции оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Конститутивная эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) синтезирует оксид азота (NO) из L-аргинина. Активность eNOS стимулируется многими факторами, показанными на рисунке. NO ингибирует лейкоциты, а также адгезию и активацию тромбоцитов. NO подвергается диффузии в подлежащие сосудистые гладкомышечные клетки, где активирует каскад событий, включая цГМФ и активированную цГМФ-зависимую протеинкиназу, вызывая вазодилатацию. NO также может синтезироваться индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS), вырабатываемой в сосудистых гладкомышечных клетках, на которые действуют цитокины и/или липополисахариды. ПНП — предсердный натрийуретический пептид; МНП — мозговой натрийуретический пептид. (Модифицировано из источника 14.)

### **Ишемическая болезнь сердца**

Ткань коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, характеризуется повышенной эндотелиноподобной иммунореактивностью гладкомышечных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток. Локальная концентрация ЭТ-1 также увеличивается после коронарной ангиопластики, особенно в неинтима. Преобладают рецепторы ЭТ<sub>A</sub>, хотя также увеличивается популяция рецепторов ЭТ<sub>B</sub>. Существуют некоторые доказательства, позволяющие предположить, что оба вида рецепторов вовлечены в формирование неинтимы.

### **Легочная гипертензия**

В легких у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией установлена экспрессия мРНК ЭТ-1 и повышение иммунореактивности ЭТ-1. Антагонисты рецепторов ЭТ<sub>A</sub> предупреждают хроническую индуцированную гипоксией легочную гипертензию у крыс и вызывают ее реверсию. Бозентан, неселективный ингибитор рецепторов ЭТ<sub>A</sub> и ЭТ<sub>B</sub>, используется при лечении легочной артериальной гипертензии III и IV класса по ВОЗ, хотя его использование ограничено вследствие существенной гепатотоксичности и тератогенности.

### **Заключение**

ЭТ-1 генерируется с помощью ЭПФ в эндотелиальных клетках, СГМК и кардиомиоцитах. В сосудах ЭТ-1 является вазоконстриктором, активируя ось фосфолипа-



за С-1,2-диацилглицерол-Са<sup>2+</sup> при наличии существенного «перекреста» с путями, зависимыми от тирозинкиназы. ЭТ способствует пролиферации СГМК при гипертензии и атеросклерозе, а также способствует миграции гладкомышечных клеток, интимальной гиперплазии и вовлечению моноцитов. Теоретически эти атерогенные эффекты могут блокироваться антагонистами рецепторов эндотелина или ингибиторами ЭПФ, но эффект этих препаратов пока не установлен.

### ОКСИД АЗОТА (13–15)

В 1980 году Furchgott и Zawadzki установили, что простое механическое повреждение сосудистого эндотелия (например, если потерять поверхность эндотелия ватным тампоном) устраняло вазодилаторный эффект ацетилхолина. Они предположили, что нормальная реакция на ацетилхолин включает высвобождение эндотелиального фактора расслабления (ЭФР). Moncada и соавторы позже показали, что ЭФР является NO. В 1998 году Furchgott и Moncada получили Нобелевскую премию.

Фермент синтеза оксида азота (NOS) катализирует превращение L-аргинина в L-цитруллин и NO в эндотелиальных клетках, СГМК и нейронах (рис. 9). Идентифицированы три изоформы NOS. Эндотелиальные клетки продуцируют конститутивную NOS (eNOS), а nNOS выявлена в нейронах; для активности обеих требуются кальций и кальмодулин. Изоформы индуцибельной NOS (iNOS), в основном в СГМК и макрофагах, независимы от кальция и могут продуцировать высокие, длительно сохраняющиеся уровни NO. Стресс растяжения, возникающий в артериях под влиянием кровотока, индуцирует продукцию NO; другие стимулы включают активацию  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>1D</sub>, ЭТ<sub>B</sub>, V<sub>2</sub> и аденозиновых рецепторов.

NO в эндотелиальных клетках и СГМК активирует растворимую в СГМК гуанилатциклазу, стимулирующую превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ. цГМФ активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, оказывающие несколько эффектов, включая выведение внутриклеточного кальция через ассоциированный с мембраной Са<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-АТФазный насос, открытие калиевых каналов с гиперполяризацией клеточной мембраны и ингибирование фосфолипазы С и Rho киназ. Все эти эффекты вызывают расслабление гладких мышц и, как следствие, вазодилатацию.

Имеются некоторые доказательства связи гипертензии у животных и человека с недостаточной продукцией NO. Чрезмерная продукция NO посредством iNOS в макрофагах и СГМК, подвергающихся действию цитокинов и/или липополисахаридов, способствует вазодилатации и гипотензии при септическом шоке.

Имеются также некоторые доказательства антиатерогенного действия NO. На моделях животных ингибиторы NOS, такие как N-нитро-L-аргининметилвый эфир, ускоряют развитие атеросклеротического повреждения, а L-аргинин замедляет его. За прогрессированием эндотелиальной дисфункции, ассоциирующейся с развитием атеросклероза у пациентов, можно наблюдать в динамике путем измерения вазодилаторного ответа на инфузию ацетилхолина. Ацетилхолин высвобождает NO из эндотелия, который расслабляет СГМК, но первый действует непосредственно на СГМК, вызывая их констрикцию. Конечный эффект при нормально функционирующем эндотелии — преобладание вазодилаторного эффекта. У пациентов с поврежденными эндотелиальными клетками, как при атеросклерозе, имеется дефицит продукции NO эндотелием, таким образом притупляется нормальная эндотелий-зависимая вазодилатация и в тяжелых случаях формируется не имеющий противодействия вазоконстрикторный эффект ацетилхолина непосредственно на СГМК. Поскольку нитроглицерин непосредственно действует на гладкие мышцы сосудов, вазодилатирующая реакция на нитроглицерин является нормальной.

Каковы механизмы атерогенеза? Во-первых, NO ингибирует *in vitro* окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это является верным для непрерывного образования NO конститутивной eNOS; однако, когда NO присутствует вместе с супероксидом или при низком уровне pH, что имеет место при атеросклеротических повреждениях, тогда NO и его окисленный метаболит пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>) окисляют проатерогенные ЛПНП. Второй предполагаемый механизм состоит в ингибировании оксидом азота активации и адгезии тромбоцитов. NO также негативно регулирует хемотаксис и адгезию лейкоцитов, ограничивая миграцию моноцитов к интиме и формирование макрофагов и пенистых клеток. NO также ингибирует пролиферацию гладких мышц сосудов.

Механизм возникновения рестеноза после чрескожной ангиопластики может быть следствием «оголения» эндотелия с недостаточной продукцией NO; лейкоциты и тромбоциты прилипают к поврежденной поверхности и высвобождают факторы роста, ведущие к пролиферации СГМК и их миграции в интиму. Несколько исследований выявили замедление формирования неоинтимы донорами NO (такими как L-аргинин) или трансфером *in vivo* гена eNOS. Повреждение сосудов также стимулирует экспрессию iNOS, что является реакцией, ограничивающей повреждение.

Все эти данные свидетельствуют о наличии перспективного терапевтического подхода к решению многочисленных сердечно-сосудистых проблем, особенно таких, как гипертензия, атеросклероз, коронарный спазм и рестеноз после ангиопластики. Он включает стратегии по увеличению продукции сосудами NO. Этого можно достичь (1) путем возмещения субстрата NOS L-аргинина или кофакторов, таких как тетрагидробиоптерин, (2) с помощью препаратов, являющихся донорами NO (из которых наиболее часто используются нитраты), или ингибирования превращения NO в супероксид посредством супероксиддисмутазы, или (3) путем чрезмерной экспрессии гена NOS при использовании методик внутрисосудистой генной терапии. Однако ни один из этих подходов еще не имел успеха в замедлении или реверсии атеросклероза у людей. Более успешным было лечение эндотелиальной дисфункции при использовании холестеринснижающих препаратов, особенно статинов, и антиоксидантной терапии, или комбинации обоих методов.

## **ЭНДОТЕЛИЙ И АРТЕРИОСКЛЕРОЗ**

Вполне очевидно, что эндотелий играет критическую роль в поддержании здоровья сосудов путем секреции вазодилаторов, ингибиторов роста гладких мышц и тромболитических факторов, которые приведены в таблице.

Также хорошо известно, что такие состояния, как гипертензия, диабет, дислипидемия и курение, вызывают физиологические и структурные изменения в сосудах, ведущие к их заболеванию. Было сделано предположение, что одним из самых ранних изменений, возникающих при каждом из этих состояний, является изменение оксидативного метаболизма эндотелия с усилением оксидативного стресса. Это вызывает эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся как снижение концентрации вазодилаторов, ингибиторов роста и тромболитических факторов, и усиление синтеза и высвобождение вазоконстрикторных субстанций (способствующих росту гладких мышц), молекул адгезии и протромботических факторов.

В частности, отмечается снижение формирования NO, активация сосудистого АПФ и эндотелина. В результате развиваются вазоконстрикция, сосудистая гипертрофия и/или гиперплазия (сосудистое ремоделирование) вследствие влияния Анг II, эндотелина и других факторов роста, а также воспалительных изменений, включающих адгезию и инфильтрацию моноцитов, являющихся следствием дей-

**Таблица**  
**Факторы, высвобождающиеся эндотелием**

Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
Оксид азота	Ангиотензин II
Брадикинин	Эндотелин
Простациклин	Тромбоксан A <sub>2</sub> , серотонин <sup>1</sup> , арахидоновая кислота, простагландин H <sub>2</sub> , тромбин
Эндотелиальный гиперполяризирующий фактор	
Серотонин <sup>1</sup> , гистамин, субстанция P	
Натрийуретический пептид C-типа	
Ингибиторы роста гладкомышечных клеток	Промотеры роста гладкомышечных клеток
Оксид азота, простациклин, брадикинин	Тромбоцитарный фактор роста
Гепарин сульфат	Фактор роста базисных фибробластов
Трансформирующий фактор роста β	Инсулиноподобный фактор роста- 1
Натрийуретический пептид C-типа	Эндотелин, ангиотензин II
Ингибиторы воспаления или адгезии	Промотеры воспаления или адгезии
Оксид азота	Супероксидные радикалы
	Фактор некроза опухолей α
Тромболитические факторы	Молекула адгезии лейкоцитов к эндотелию
Тканевой активатор плазминогена	Межклеточная молекула адгезии
	Молекула адгезии сосудистых клеток
	Тромботические факторы
	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

<sup>1</sup>В основном серотонин функционирует как вазодилататор нормальных кровеносных сосудов, но он вызывает парадоксальную вазоконстрикцию, если эндотелий поврежден вследствие гипертензии, гиперхолестеринемии или других факторов риска сердечно-сосудистого заболевания.

ствия молекул адгезии (VCAM, ICAM) и цитокинов. В конце концов, если пациенту «не повезло», вследствие протеолиза бляшка разрывается и возникает тромбоз, обусловленный высвобождением в кровяное русло из атеросклеротической бляшки тканевого фактора и чрезмерного количества PAI-1.

## АЦЕТИЛХОЛИН

Ацетилхолин (16) является нейротрансмиттером для постганглионарных парасимпатических нейронов (действующим на мускариновые рецепторы), симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов (действующим на никотиновые рецепторы), преганглионарных автономных нейронов, иннервирующих мозговое вещество надпочечников, моторные конечные пластинки в скелетных мышцах и некоторые нейроны в центральной нервной системе. Ацетилхолин синтезируется путем ацетилирования холина, сохраняется в везикулах и потом высвобождается из холинергических нервов при их деполяризации. После действия на ацетилхолиновый рецептор ацетилхолин быстро распадается под действием ацетилхолинэстеразы.

### **Мускариновые рецепторы**

Известны по меньшей мере пять подтипов мускариновых рецепторов — от M<sub>1</sub> до M<sub>5</sub>. Хотя было описано несколько сосудистых эффектов ацетилхолина (особенно нужно отметить высвобождение NO из эндотелиальных клеток с возникновением вазодилатации), назначение атропина, антагониста мускариновых рецепторов, не имеет существенного эффекта на сосудистую резистентность. Поэтому маловероятно, чтобы ацетилхолин играл значимую роль в сосудистом гомеостазе. Однако хорошо известны выраженные негативные кардиальные инотропные и хронотропные эффекты парасимпатической (вагальной) стимуляции, которым противодействует атропин.

### **Никотиновые рецепторы**

Вся нейротрансмиссия в автономных ганглиях опосредуется через никотиновые холинергические рецепторы. Препараты, блокирующие ганглии, такие как триметофан и мекамиламин, когда-то входили в перечень немногих средств для лечения гипертензии. Они вызывали падение артериального давления. Однако эффективная блокада эфферентного пути барорецепторного рефлекса часто вызывает выраженную постуральную гипертензию, головокружение и синкопе. Эти препараты больше не используются.

### **СЕРТОНИН**

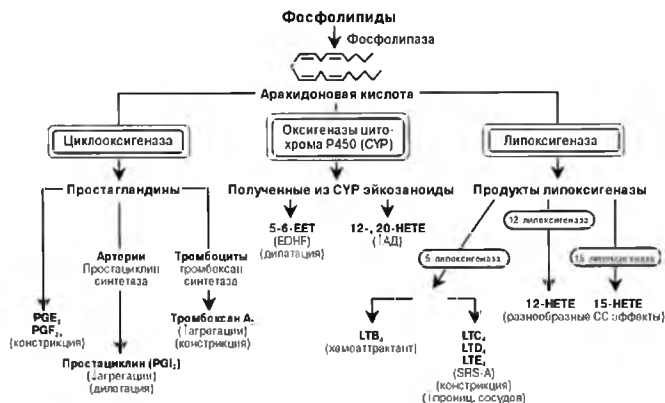
Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-ГТ) (17), выявлен в центральной и периферической нервной системе, в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта и в тромбоцитах. Он синтезируется путем гидроксирования триптофана в 5-гидрокситриптофан, а после этого путем декарбоксилирования в 5-ГТ. Сердечно-сосудистые эффекты 5-ГТ сложные. Существует по меньшей мере 14 различных рецепторов 5-ГТ. Активация рецепторов 5-ГТ<sub>1А</sub> в центральной нервной системе снижает артериальное давление. Рецепторы 5-ГТ<sub>1В</sub> вызывают снижение ацетилхолина и высвобождение НА из нервных окончаний, а через рецепторы 5-ГТ<sub>1А</sub> опосредуется эндотелий-зависимая вазодилатация. Рецепторы для 5-ГТ<sub>2</sub> вовлечены в непосредственную артериальную и венозную констрикцию, а активация рецептора 5-ГТ<sub>3</sub> вызывает брадикардию и гипотензию. Внутривенное введение серотонина вызывает короткую депрессорную фазу, которая опосредуется через рецепторы 5-ГТ<sub>3</sub>, после чего следует короткий прессорный эффект активации рецепторов 5-ГТ<sub>2</sub>, имеющих в циркуляторном русле почек, внутренних органов и мозга. В итоге возникает более продолжительное падение артериального давления вследствие вазодилатации в скелетных мышцах, которая, вероятно, опосредуется через рецепторы 5-ГТ<sub>1А</sub>. Кетансерин является антагонистом рецепторов 5-ГТ<sub>2</sub> (и  $\alpha_1$ -адренергических) и используется как антигипертензивный препарат.

### **АДЕНОЗИН**

Аденозин (18), состоящий из аденина и D-рибозы, распределен во всех тканях организма. Помимо важного значения в составе АМФ, АДФ и АТФ, он является мощным вазодилататором с коротким периодом полужизни — не более 6 с. Он также имеет отрицательные инотропное и хронотропное влияние на сердце и используется для лечения суправентрикулярных аритмий. Существует четыре типа аденозиновых рецепторов: А<sub>1</sub>, А<sub>2А</sub>, А<sub>2В</sub> и А<sub>3</sub>. Рецепторы А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> в сердце ингибируют аденилатциклазу и активируют калиевые каналы, снижая инотропию, подавляя автоматизм синусового узла и проводимость в атриовентрикулярном узле. Вазодилатация опосредуется через рецепторы А<sub>2А</sub> и А<sub>2В</sub>, активирующие аденилатциклазу через протеин Gs. Аденозин также используется как тестовый препарат при ишемической болезни сердца: вызывая вазодилатацию в нормальных коронарных артериях, он провоцирует эффект «обкрадывания», позволяя выявить зоны ишемии миокарда.

### **ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА**

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) (19) является ингибиторной аминокислотой, выявленной повсюду в центральной нервной системе. ГАМК-эргические нейроны в заднем гипоталамусе и вентральном отделе продолговатого мозга оказывают тонический ингибиторный эффект на артериальное давление, а антагонисты ГАМК повышают артериальное давление.



**Рис. 10.** Биосинтез простагландинов, эйкозаноидов, образованных при участии цитохрома Р450, и продуктов арахидоновой кислоты, полученных при воздействии липоксигеназы. PG — простагландин. АД — артериальное давление; СС — сердечно-сосудистый. Относительно других сокращений — см. текст.

### ЭНДОГЕННЫЙ УБАИИН

Растительный гликозид убаин (20) имеет дигиталис-подобные эффекты, особенно инотропный. Недавно был открыт эндогенный убаин-подобный стероидный гормон, который является высокоаффинным селективным ингибитором Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, имеет положительное инотропное действие и является вазопрессором. Можно ожидать, что все эти эффекты будут вызывать гипертензию. Это было выявлено при длительных инфузиях эндогенного убаина (ЭУ) у крыс. Повышение уровня ЭУ было описано у 30–45% пациентов с гипертензией. Считается, что первичное место продукции ЭУ находится в гломерулярной зоне надпочечников и высвобождение ЭУ может быть стимулировано адренокортикотропным гормоном и Анг II через рецепторы AT<sub>2</sub>.

### ЭЙКОЗАНОИДЫ (21, 22)

Простациклин (PGI<sub>2</sub>) — это эйкозаноидный простагландин (рис. 10), который быстро высвобождается из эндотелиальных клеток в ответ на разные гуморальные и механические стимулы. PGI<sub>2</sub> — основной продукт метаболизма арахидоновой кислоты через циклоксигеназный путь в кровеносных сосудах. Простациклин является вазодилататором, но также замедляет агрегацию и адгезию тромбоцитов. Это действие является противоположным действию основного метаболита арахидоновой кислоты в тромбоцитах, тромбоксана А<sub>2</sub>, который является вазоконстриктором и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Хотя рецептор PGI<sub>2</sub> присутствует в стенке артерий, PGI<sub>2</sub> конститутивно не выражен, и поэтому не вовлечен в регулирование системного сосудистого тонуса. Однако простациклин высвобождается в ответ на краткосрочные нарушения тонуса. Недавно был идентифицирован фермент простагландин-Н синтаза II (PHS-II — prostaglandin H synthase). Это форма ключевого фермента в синтезе PGI<sub>2</sub>, которая активируется при индукции и обеспечивает механизм длительной продукции PGI<sub>2</sub> при хроническом воспалении и повреждении сосудов.

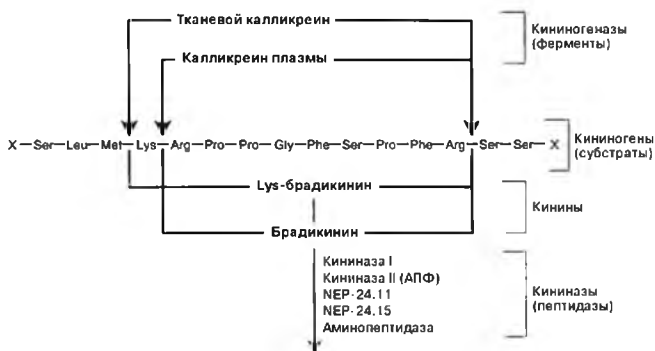
Из арахидоновой кислоты синтезируются и другие физиологически важные эйкозаноиды посредством оксигеназ цитохрома P450. Ими являются (1) 5,6-эпоксизайкозатриеновая кислота (5,6-EET) — эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, который, как и PGI<sub>2</sub>, является вазодилататором; (2) 12(R)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (12R-НЕТЕ), ингибирующая Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазу, и (3) 20-НЕТЕ, повышающая артериальное давление через несколько различных механизмов, как непосредственно, так и через почки.

Третий ферментный путь для выработки вазоактивных продуктов арахидоновой кислоты — через липоксигеназы, из которых имеются три, обозначаемые как 5-, 12- и 15-липоксигеназа. Путь 5-липоксигеназы продуцирует лейкотриен A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub> — leukotriene A<sub>4</sub>), который после этого превращается в LTB<sub>4</sub>, мощную хемоаттрактантную субстанцию, которая вызывает связывание полиморфноядерных клеток со стенками сосуда и поэтому может иметь важное значение в атерогенезе. LTA<sub>4</sub> также может превращаться в LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> или LTE<sub>4</sub>, раньше в общем известных как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (SRS-A), которые выделяются тучными клетками, нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами и являются мощными вазоконстрикторами, вызывая повышенную проницаемость микрососудистого русла. Пути 12- и 15-липоксигеназ продуцируют 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ, соответственно, в СГМК и эндотелиальных клетках. Также 12-НЕТЕ может вырабатываться тромбоцитами, клетками гломерулярной зоны надпочечников и почечными мезангиальными и гломерулярными клетками, а моноциты могут вырабатывать 15-НЕТЕ. Эти два липоксигеназных продукта имеют несколько потенциальных ролей при сосудистом заболевании. Эйкозаноид 12-НЕТЕ может активировать MAP киназу, что свидетельствует о его значении в пролиферации клеток и атерогенезе. И 12-, и 15-НЕТЕ ингибируют синтез простаглицина и вызывают вазоконстрикцию в некоторых сосудистых ложах. Они способствуют росту сосудистых гладкомышечных клеток, могут усиливать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и вовлекаться в окисление холестерина ЛПНП.

## КИНИНЫ

Кинины (23) — вазодилаторные пептиды, которые высвобождаются из субстанций, известных как кининогены, с помощью ферментов сериновой протеазы — кининогеназ. Двумя основными кининогенами являются плазменный и тканевой калликреин. Они продуцируют брадикинин и лизил-брадикинин из кининогенов с высоким и низким молекулярным весом, вырабатываемых в печени и циркулирующих в плазме (рис. 11). Кинины распадаются под влиянием ферментов кинаиназ. Одним из них является кинаиназа II, известная также как АПФ. Другие включают нейтральные эндопептидазы (NEP) 24.11 и 24.15. Большинство кинаиназ выявлены в эндотелиальных клетках капилляров.

Кинины активируют рецепторы V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub>. Рецепторы V<sub>1</sub> вовлечены в воспалительные реакции на бактериальные эндотоксины. Через рецепторы V<sub>2</sub> опосредуются вазодилаторные реакции. В почках кинины являются вазодилаторами, натрийуретиками и диуретиками. Указанные эффекты, вероятно, опосредуются через индуцированное кинином высвобождение PGE<sub>2</sub> и NO. У детей низкая экскреция калликреина с мочой является важным генетическим маркером первичной гипертензии. Таким образом, кинины могут играть некоторую роль при гипертензии. По меньшей мере некоторое антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и ингибиторов NEP могут быть следствием потенциации эффекта кининов.



**Рис. 11.** Биосинтез и метаболизм кининов. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Подробное описание — см. текст.

Тканевой калликреин присутствует в сердце, артериях и венах. Продукция кинина увеличивается при ишемии миокарда, может быть важным медиатором preconditionирования миокарда (защиты от повреждения во время последующих ишемических эпизодов) и способствовать положительному эффекту ингибиторов АПФ в реверсии ремоделирования желудочков и в улучшении функции сердца. Кинины также имеют несколько важных функций в гемостазе. Калликреин плазмы и кининоген с высоким молекулярным весом вовлечены во внутренний путь коагуляции крови. Кинины также способствуют формированию NO и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>), каждый из которых ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, и стимулируют высвобождение т-АП, способствующего фибринолизу. Все эти эффекты усиливаются ингибиторами кининаз, такими как ингибиторы АПФ и ингибиторы NEP.

## ЭНДОГЕННЫЕ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Существует три структурно и функционально подобных натрийуретических пептида (24): предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП) и натрийуретический пептид С-типа (СНП). Все они индуцируют натрийурез и являются вазодилаторами. ПНП высвобождается из миоцитов предсердий и желудочков в ответ на растяжение (что делает сердце истинным эндокринным органом). Прогормон ПНП содержит 126 аминокислот и расщепляется в кардиомиоцитах на два фрагмента. С-терминальный 28-аминокислотный пептид является активным гормоном. МНП, структурно подобен ПНП, синтезируется и сохраняется в мозге и кардиомиоцитах, но также высвобождается в ответ на растяжение предсердий и желудочков, хотя и при более низких концентрациях, чем ПНП. Третий представитель этой группы, СНП, вырабатывается не в сердце, а в эндотелии кровеносных сосудов и, вероятно, действует не как циркулирующий гормон, а паракринным способом, влияя на соседние СГМК как вазодилатор и антимиогенное средство.

ПНП и МНП связываются с рецептором А натрийуретического пептида, выявленным на эндотелиальных клетках сосудов и эпителиальных клетках почек. СНП связывается с рецептором В натрийуретического пептида, находящимся на СГМК. Рецепторы А и В натрийуретического пептида активируют гуанилатциклазу и цикли-

ческий ГМФ, вызывая натрийурез, диурез и вазодилатацию. Они ингибируют ренин-ангиотензиновую систему, эндотелин и симпатическую функцию, а также являются антимитогенами в СГМК.

Уровни ПНП и МНП повышены при застойной сердечной недостаточности. Их можно использовать для установления диагноза и контроля эффективности лечения этого синдрома. С целью повышения активности ПНП и МНП разрабатываются новые препараты, особенно ингибиторы фермента, вызывающего деградацию пептидов, нейтральной эндопептидазы. Одним из таких препаратов является омапатрилат, ингибирующий как АПФ, так и нейтральную эндопептидазу. Его эффективность показана при высокорениновой и низкорениновой формах гипертензии. К сожалению, омапатрилат может вызывать ангионевротический отек, что является следствием потенциации брадикинина при ингибировании NEP, и поэтому внедрение препарата было остановлено. Инфузии МНП (несиритид) успешно использовались для лечения сердечной недостаточности.

### ВАЗОПРЕССИН

Аргинин-вазопрессин (АВП) (25), также известный как антидиуретический гормон, высвобождается из заднего отдела гипофиза в ответ на (1) увеличение осмолярности плазмы, через осморорецепторы в гипоталамусе; (2) снижение объема крови, которое определяется рецепторами растяжения в предсердиях, и (3) снижение артериального давления, посредством барорецепторов в аорте и сонных артериях. Кроме эффекта усиления реабсорбции воды в собирательных трубочках почек (посредством рецепторов  $V_2$ ), аргинин-вазопрессин активирует рецепторы  $V_{1a}$  кровеносных сосудов с возникновением вазоконстрикции, стимулирует гликогенолиз в печени и образование  $PGE_2$  в почечных канальцах. Рецепторы  $V_{1a}$  соединяются с мембранными протеинами G, фосфатидилинозитолфосфатом (PIP), фосфолипазой C и увеличивают концентрацию свободного кальция в цитозоле, высвобожденного из эндоплазматического ретикулаума. Рецепторы  $V_2$ , через которые опосредуется проницаемость для воды собирательных трубочек, а также вазодилатация в скелетных мышцах, соединяются с аденилатциклазой и цАМФ.

Нормальная концентрация АВП составляет 1–3 пг/мл (10–12 моль/л). Колебания концентрации в физиологических пределах (10–20 пг/мл) могут вызвать выраженную вазоконстрикцию в коже, внутренних органах и коронарном русле. Через некоторые рецепторы  $V_2$  опосредуется вазодилатация в скелетных мышцах, что может оказывать переменное действие на артериальное давление. АВП также усиливает симпатингибиторную реакцию на стимуляцию барорецепторов. Таким образом, достаточно высокая концентрация АВП в плазме не сопровождается гипертензией, что позволяет АВП оказывать антидиуретический эффект, которому не противодействует индуцированный давлением диурез. Роль АВП при гипертензии у человека не ясна. У небольшой доли пациентов с первичной гипертензией (30% мужчин, 7% женщин) имеется существенное повышение (5–20 пг/мл) АВП в плазме, но неизвестно, являются ли эти изменения концентрации АВП первичными или вторичными. Эти концентрации более низкие, чем те, которые необходимы для повышения артериального давления у нормальных людей. Однако они могут способствовать задержке жидкости и увеличению объема циркулирующей крови, выявляемым у многих пациентов с гипертензией. В то же время известен феномен «выскальзывания вазопрессина». Индуцированный АВП прессорный диурез превосходит эффекты АВП, приводящие к задержке жидкости. Таким образом, через несколько недель объем внеклеточной жидкости возвращается к норме.



### НЕЙРОПЕПТИД Y

Нейропептид Y (NPY) (26) — это 36-аминокислотный вазоконстрикторный пептид, высвобождаемый параллельно с норадреналином и АТФ из терминалей симпатических нервов, иннервирующих маленькие артерии, сердце и почки. Его также выявляют в большом количестве в мозге (гипоталамус, вентролатеральный отдел продолговатого мозга и locus coeruleus) и в симпатических ганглиях. Рецепторы Y<sub>1</sub> в кровеносных сосудах ингибируют аденилатциклазу и увеличивают концентрацию свободного внутриклеточного кальция, в результате чего возникает вазоконстрикция. Рецепторы Y<sub>2</sub> присутствуют на окончаниях симпатических нервов. Через них опосредуется ингибиторная возвратная связь при высвобождении нейротрансмиттеров.

Вероятно, в центральной нервной системе NPY действует, понижая артериальное давление и ЧСС. В отличие от большинства других вазоконстрикторных агентов, NPY является диуретиком и натрийуретиком. Концентрация NPY в плазме повышена у некоторых пациентов с гипертензией, но значимость этого неизвестна.

### АДИПОЦИТАРНЫЕ ГОРМОНЫ (27)

Лептин — это 167-аминокислотный протеин, продуцируемый адипоцитами. Лептин связывается с лептиновыми рецепторами в гипоталамусе, в результате чего снижается аппетит и повышается термогенез. У людей с ожирением уровни циркулирующего лептина повышены, что свидетельствует о некоторой резистентности к лептину. Лептин также активирует симпатическую нервную систему. Таким образом, частое сочетание ожирения и гипертензии можно объяснить гиперлептинемией. Другие эффекты лептина включают формирование NO эндотелием, ангиогенез, натрийурез, диурез и агрегацию тромбоцитов.

Другими гормонами, вырабатываемыми адипоцитами, являются (1) резистин, ингибирующий стимулируемый инсулином захват глюкозы, и (2) адипонектин, нормализующий резистентность к инсулину и имеющий противовоспалительные эффекты в стенках сосудов.

### ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1-ГО ТИПА

PAI-1 (29) выявлен в эндотелии сосудов, тромбоцитах, жировой ткани и печени. Он связывается с витронектином во внеклеточном матриксе кровеносных сосудов. PAI-1 является острофазовым реактантом, который индуцируется воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 и TNF- $\alpha$ , факторами роста, таким как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , и эпидермальным фактором роста, а также гормонами, такими как Анг II и альдостерон. Уровни PAI-1 в плазме повышаются при гипертензии; PAI-1 присутствует в атеросклеротических бляшках, внося вклад в развитие атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

### РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЮЩИЕСЯ ПРОЛИФЕРАТОРОМ ПЕРОКСИСОМ (30)

Пероксисомы — это органеллы, окисляющие разнообразные молекулы, включая жирные кислоты с длинной цепью. Пролiferаторы пероксисом (которые активируют рецепторы, активирующиеся пролифератором пероксисом (PPAR) являются препаратами, увеличивающими размер и число пероксисом. Существует три вида рецепторов PPAR:  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Рецепторы PPAR- $\alpha$  широко представлены, активируются

фибратами, такими как гемфиброзил и фенофибрат, и регулируют жирные кислоты, аполиipoprotein A-1 и активацию липопротеинлипазы. Рецепторы PPAR- $\alpha$  также ингибируют цитокины сосудистого воспаления и тканевой фактор. Рецепторы PPAR- $\gamma$  присутствуют в основном в жировой ткани и сосудах, активируются тиазолидиндионами (проглитазон и розиглитазон), увеличивая чувствительность к инсулину. Они также угнетают несколько этапов атеросклеротического процесса, включая индуцированные цитокинами хемокины, цитокины моноцитов, матриксные металлопротеиназы и пролиферацию СГМК. Присутствующие повсюду рецепторы PPAR- $\delta$  активируются жирными кислотами и простаглицлином и повышают холестерин липопротеинов высокой плотности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:C799-C822.
- Lijnen P. Alterations in sodium metabolism as an etiological model for hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:377-399.
- Stamler JS, Dzau VJ, Loscalzo J. The vascular smooth muscle cell. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*, 1st ed. Little Brown, Boston, 1992, pp. 79-132.
- Insel PA. Adrenergic receptors: evolving concepts and clinical applications. *N Engl J Med* 1996;334:586-585.
- Day MD. *Autonomic Pharmacology, Experimental and Clinical Aspects*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1979.
- Alexander SPH, Peters JA. Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement. 12th ed. *TIPS* 2001, pp. 9-13.
- Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *JACC* 1996;28:803-812.
- Rosendorff C. Vascular hypertrophy in hypertension. Role of the renin-angiotensin system. *MI Signal J Med* 1998; 65:108-117.
- Atlas SA, Rosendorff C. The renin-angiotensin system—from Tigerstedt to Goldblatt to ACE inhibition and beyond. *MI Signal J Med* 1998;65:81-86.
- Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000;52:639-672.
- Horluchi M, Akashita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-621.
- Rosendorff C. Endothelin, vascular hypertrophy and hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:795-802.
- Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999;34(Part 2):876-881.
- Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med* 1996; 47:365-375.
- Radomski MW, Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. In: Aulhi KS, ed. *Mechanisms of Platelet Activation and Control*. Plenum, New York, 1993, pp. 251-264.
- Vanhoutte PM. Endothelial function and vascular disease. In: Panza JA, Cannon RO III, eds. *Endothelium, Nitric Oxide and*
- Atherosclerosis: From Basic Mechanisms to Clinical Implications*. Futura Publishing, New York, 1999, pp.79-95.
- Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman AG, Rall TW Nies AS, Taylor P, eds. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 8th ed. Pergamon Press, New York, 1992, pp. 84-121.
- Hollenberg N. Serotonin and vascular responses. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:41-59.
- Olah ME, Siles GL. Adenosine receptor subtypes: characterization and receptor regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:581-606.
- Peng Yi, Gong CL, Li P. GABA (A) receptors in the rostral ventrolateral medulla mediate the depressor response induced by stimulation of the greater splanchnic nerve afferent fibres in rats. *Neurosci Lett* 1998;249:95-98.
- Schoner W. Endogenous cardioclonic steroids. *Cell Mol Biol* 2001;47(2):273-280.
- Nasjletti A. The role of eicosanoids in angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension* 1997;31:194-200.
- Nasjletti A, McGiff JC. Prostaglandins and P450 metabolites. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer*, 3rd ed. American Heart Association and Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp. 55-58.
- Margolius HS. Kallikreins and kinins. Some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension* 1995;26(2):221-229.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
- Cowley AW Jr, Michalikiewicz M. Vasopressin and neuropeptide Y. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer*, 3rd ed. American Heart Association and Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp. 37-39.
- Michel MC, Rascher W. Neuropeptide Y, a possible role in hypertension. *J Hypertens* 1995;13:385-395.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-333.
- Vaughn DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in cardiovascular disease. *J Invest Med* 1998; 46:370-376.
- Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 823-834.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Cines DB, Poliak ES, Buck CA, Loscalzo J, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-3561.
- O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*, 1st ed. Little Brown, Boston, 1992, pp. 133-156.
- Stamler JS, Dzau VJ, Loscalzo J. The vascular smooth muscle cell. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*, 1st ed. Little Brown, Boston, 1992, pp. 79-132.
- Pepine CJ, et al. A Symposium: Endothelial Function and Cardiovascular Disease: Potential Mechanisms and Interventions. *Amer J Cardiol* 1998;82(10A):1S-64S.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

5-ГТ	— 5-гидрокситриптамин
А	— адреналин
АВР	— аргинин-вазопрессин
АДФ	— аденозиндифосфат
АМФ	— аденозинмонофосфат
Анг	— ангиотензин
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	— аденозинтрифосфат
АТФаза	— аденозинтрифосфатаза
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ДНК	— диоксирибонуклеиновая кислота
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МАО	— моноаминоксидаза
МНП	— мозговой натрийуретический пептид
НА	— норадреналин
ПНП	— предсердный натрийуретический пептид
СГМК	— сосудистье гладкомышечные клетки
СПР	— саркоплазматический ретикулум
т-АП	— тканевой активатор плазминогена
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат
ЭПФ	— эндотелинпревращающий фермент
ЭТ	— эндотелин
ЭУ	— эндогенный убаин
CaM	— calmodulin; кальмодулин
Chr	— chromogranins; хромогранин
CNP	— C-type natriuretic peptide; натрийуретический пептид С-типа
COMP	— катехол-О-метилтрансфераза
DAG	— 1,2-diacylglycerol; 1,2-диацилглицерол
eNOS	— endothelial nitric oxide synthase; эндотелиальная синтаза оксида азота
EET	— эпоксиэйкозатриеновая кислота
ERK	— внеклеточно сигналрегулирующая киназа
Gi	— inhibitory G protein; ингибиторный протеин G
Gs	— stimulatory G protein; стимуляторный протеин G
HETE	— гидроксиейкозатриеновая кислота
ICAM-1	— intercellular adhesion molecule-1; межклеточная молекула адгезии-1
ILGF	— insulin-like growth factor; инсулиноподобный фактор роста
iNOS	— inducible nitric oxide synthase; индуцибельная синтаза оксида азота
IP <sub>3</sub>	— inositol 1,4,5-trisphosphate; инозитол 1,4,5-трифосфат
JAK <sub>2</sub>	— Janus-kinase; Janus-киназа
LTA <sub>4</sub>	— leukotriene A <sub>4</sub> ; лейкотриен A <sub>4</sub>
MAP	— mitogen-activated protein; митоген-активированный протеин
МАРК	— MAP киназа
МАРКК	— MAP киназа киназы
МАРККК	— MAP киназа киназы киназы
MLCK	— myosin light chain kinase; киназа миозиновой легкой цепи

---

NEP	— neutral endopeptidases; нейтральные эндопептидазы
NPY	— neuropeptide Y; нейропептид Y
PAI-1	— plasminogen activator inhibitor type 1; ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
PC	— phosphatidylcholine; фосфатидилхолин
PG	— prostaglandin; простагландин
PIP <sub>2</sub>	— phosphatidy-inositol bisphosphate; фосфатидилинозитолбифосфат
PKC	— protein kinase C; протеинкиназа C
PKA	— protein kinase A; протеинкиназа A
PLC	— phospholipase C; фосфолипаза C
PLD	— phospholipase D; фосфолипаза D
PPAR	— peroxisome proliferator-activated receptor; рецепторы, активирующиеся пролифератором пероксисом
Raf-1K	— raf-киназа
SIE	— sis-inducing element; sis-индуцирующий элемент
SRE	— serum response element; элемент сывороточного ответа
SRS-A	— «slow-reacting substance of anaphylaxis»; «медленно реагирующая субстанция анафилаксии»
TGF- $\beta$	— transforming growth factor $\beta$ ; трансформирующий фактор роста $\beta$
TNF- $\alpha$	— tumor necrosis factor- $\alpha$ ; фактор- $\alpha$ некроза опухолей
VCAM-1	— vascular adhesion molecule-1; молекула-1 адгезии сосудистых клеток

*Yale Nemerson, MD u Mark B. Taubman, MD*

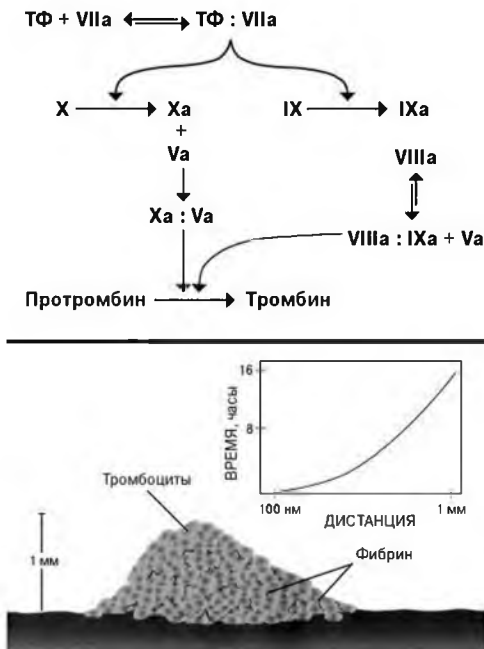
### **ВВЕДЕНИЕ**

Тромбоз и гемостаз — подобные процессы. Первый является патологическим и включает внутрисосудистое формирование агрегатов тромбоцитов и фибрина, а второй приводит к прекращению кровотечения после внешнего повреждения сосуда. Хотя четко не известно, вовлечены ли в эти процессы те же биохимические и биофизические события, они выглядят достаточно подобными для того, чтобы рассматриваться как единый процесс. Его результатом является зависимое от локальной среды формирование достаточно отличающихся структур либо внутри сосуда, либо в месте кровотечения.

Первым событием в обеих ситуациях, вероятно, является экспозиция тканевого фактора (ТФ) в месте повреждения (1, 2). При артериальном тромбозе наиболее частым инициирующим событием является разрыв или образование трещины в атероматозной бляшке, в результате чего происходит экспозиция ТФ. Это событие приводит к контакту циркулирующей крови с ТФ и активации каскада коагуляции (3).

### **КРАТКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ**

В течение многих лет считалось, что коагуляция инициируется через так называемую систему внутренних факторов (где имелись все компоненты, необходимые для коагуляции крови). Сегодня общепринято считать, что эта система активировалась при контакте со стеклом (1). В настоящее время доминирует следующая точка зрения: принципиальным путем продукции тромбина является коагуляция с участием ТФ. Однако у пациентов с дефицитом фактора XI имеются некоторые геморрагические симптомы. До недавнего времени считалось, что фактор XI главным образом активируется, когда кровь контактирует со стеклом или подобной поверхностью посредством механизма, независимого от ТФ. Однако после обнаружения двух нахонок были предложены альтернативные схемы, причем в каждой ТФ рассматривается как единственный физиологический активатор системы коагуляции. Во-первых, было показано, что фактор XI может быть активирован на тромбоцитах через механизм, независимый от фактора XII или контакта со стеклянной поверхностью. Интересно, что тромбоцитарный фактор XI является альтернативно синтезированной формой плазменного фактора XI (4), и его синтез является независимым (5). Во-вторых, основным катализатором активации фактора XI может быть тромбин, активирующий этот зимоген через ограниченный протеолиз (6). Формирование тромба вовлекает много циркулирующих протеинов, тромбоциты и повреждение стенки артерии с последующей экспозицией ТФ. Поскольку процесс очень сложный, точно описать его непросто. Клиническая эффективность антикоагулянтов



**Рис. 1.** (Верхняя часть) Схематическое изображение коагуляции крови с тканевым фактором (ТФ) как инициирующей разновидности. ТФ приведен как комплекс с активированным фактором VII (VIIa). В нормальной крови присутствует небольшое количество этого фермента. (Нижняя часть) Схематическое представление тромба. Вставка указывает на взаимосвязь между временем, которое необходимо диффундирующей молекуле, чтобы пройти определенную дистанцию. Эта взаимосвязь является таковой, что при увеличении дистанции в 2-за время для захвата возводится в квадрат.

и антитромбоцитарных средств свидетельствует о том, что, вероятно, все эти компоненты являются необходимыми, но ни один из них не является достаточным для формирования тромба.

ТФ образует комплекс с активированным фактором VII (VIIa), формируя таким образом голоэнзим, инициирующий каскад коагуляции путем активирования факторов IX и X (рис. 1). Комплекс ТФ:VIIa имеет регуляторную субъединицу, ТФ, и каталитическую субъединицу, VIIa. Последняя является сериновой протеазой, которая фактически не имеет прокоагулянтной активности, за исключением того случая, когда она создает комплекс из ТФ. Эта тема — комбинация голоэнзимов из регуляторных и энзиматических видов — является центральной для понимания коагуляции, поскольку она повторяется трижды в этом процессе.

Подавляющее большинство циркулирующего фактора VII существует в форме зимогена, или неактивированной форме. Однако также циркулирует небольшое количество фактора VIIa (7, 8), который, вероятно, определяет начальную активность комплекса ТФ. Когда фактор VII связывается с ТФ, он имеет минимальную энзимати-

ческую активность или вообще не имеет таковой. Тем не менее в связанном состоянии (его кристаллическая структура была описана [9]) зимоген фактор VII существует в виде структуры, определяющей его подверженность ограниченному протеолизу, в результате которого он превращается в активную энзиматическую форму VIIa (10, 11). Комплекс ТФ:VIIa имеет два субстрата: факторы IX и X. Их активированные формы IXa и Xa формируют, соответственно, комплексы с двумя циркулирующими регуляторными протеинами: IXa — с антигемофилическим фактором, фактором VIII, а Xa — с фактором V, создавая так называемый протромбиназный комплекс. Эти комплексы подобны комплексу ТФ:VIIa, поскольку каждый содержит сериновую протеазу (соответственно факторы IXa и Xa) и регуляторный протеин (соответственно факторы VIIIa и Va). Оба фактора VIII и V циркулируют как «прокофакторы» и должны быть активированы через ограниченный протеолиз, чтобы функционировать в этих комплексах. Тромбин — это тот вероятный энзим, который в основном отвечает за активирование этих кофакторов. Таким образом, сильная положительная обратная связь вызывает взрывоподобное формирование тромбина. Последним событием в этом каскаде является перекрестная связь фибрина посредством действия фактора XIII, который после активации тромбином перекрестно связывает мономеры фибрина. Как только эти связи образовались, фибрин становится резистентным к лизису плазмином, что является одним из объяснений потери эффективности литической терапии с течением времени.

Эта последовательность событий, во время которых тромбоциты активируются, позволяет им поддержать коагуляцию и сформировать очаг для образования тромба, действуя через рецептор IIb-IIIa, что облегчает формирование тромбоцитарных сгустков путем взаимодействия с фибрином. Рецептор IIb-IIIa является мишенью клинически эффективного антитромботического моноклонального антитела Rhoepro®. Лейкоциты также вовлечены в формирование тромба. Важно отметить, что блокирующие антитела к P-селектину ингибировали формирование фибрина в модели артериовенозного шунта *in vitro* (12). P-селектин является протеином, сохраняющимся в гранулах тромбоцитов и переходящим в плазматическую мембрану при активации тромбоцитов. Находясь на поверхности тромбоцитов, P-селектин взаимодействует с его родственной лигандой, CD-15, находящейся на поверхности лейкоцитов. Это наблюдение свидетельствует о роли лейкоцитов в формировании тромба, которая обсуждается позже.

## ПРИРОДНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СИСТЕМЫ

Природные антикоагулянтные системы удобно разделять на два класса: циркулирующие как ингибиторные разновидности и активирующиеся во время коагуляции. Из требующих активации лучше всего изучен протеин С, который, как и факторы VII и X, является витамин К-зависимым зимогеном и активируется посредством ограниченного протеолиза (для обзора см. ссылку 13). Активация протеина С происходит под влиянием тромбина, образующего комплекс с эндотелиальным поверхностным протеином тромбомодулином. Когда тромбин состоит в этом комплексе, субстрат специфичности тромбина изменяется, так что он активирует протеин С и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) (14), но не образует сгусток фибриногена. Активированный протеин С является сериновой протеазой, атакующей активированные факторы V и VIII, закрывая таким образом каскад коагуляции. Фактор V Лейдена является генетическим вариантом фактора V,

резистентным к протеолизу активированным протеином С. Пациенты с такой мутацией имеют повышенную частоту тромбоза, в основном венозного, хотя у них также повышена частота возникновения серьезных артериальных тромбозов (15–17). Это довольно распространенная мутация, выявляемая у 5–6% представителей белой расы (18). Дефицит протеина С ассоциируется в основном с венозной тромбоэмболической болезнью, хотя были сообщения о случаях артериального тромбоза (19).

АТИФ — недавно описанный ингибитор фибринолиза, является формой прокарбоксидазы В. Когда он активирован тромбином или (более чем в 1000 раз быстрее) комплексом тромбомодулин-тромбин, образующийся в результате фермент атакует карбокситерминальные остатки протеинов, ослабляя связывание с фибрином плазмينا/плазминогена и тканевого активатора плазминогена (т-АП) (20). Таким образом, формирование тромбин-тромбомодулинового комплекса приводит к образованию антикоагулянта, активированного протеина С и антифибринолитических (протромботических) разновидностей АТИФ. Очевидно, разделить эти феномены относительно тромбогенеза будет очень сложно.

Кровь также содержит ингибиторный протеин — ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), функционирование которого является сложным. ИПТФ характеризуется умеренной аффинностью к ТФ и, таким образом, не оказывает непосредственного ингибиторного действия. Наиболее эффективной является форма ИПТФ, связанного с фактором Ха. Этот бинарный комплекс атакует ТФ:VIIa, с которыми он формирует неактивный четвертичный комплекс, угнетая иницированную ТФ коагуляцию (21, 22). Поскольку сообщений о клинических состояниях с дефицитом ИПТФ не было, оценить его роль в профилактике тромбоза сложно. Однако следует отметить, что мыши у которых ген ИПТФ был устранен, погибают внутриутробно (23).

Еще одним важным циркулирующим антикоагулянтом является антитромбин III, формирующий стабильный комплекс с несколькими коагуляционными ферментами, прежде всего тромбином и активированным фактором X. Эта реакция значительно ускоряется гепарином и подобными субстанциями и является механизмом, посредством которого гепарин оказывает антикоагулянтное действие (24). Как и дефицит протеина С, дефицит антитромбина III ассоциируется в основном с венозным тромбозом. В то же время, недавно полученные данные свидетельствуют о том, что низкие уровни этого протеина свидетельствуют о риске возникновения будущих сердечных событий (25).

## ФИБРИНОЛИЗ

Подобно тому, как коагуляция вовлекает в процесс множественные энзиматические и регуляторные протеины, фибринолиз — процесс лизирования фибрина с целью восстановления кровотока — также вовлекает множественные протеины и реакции, подробное описание которых выходит за пределы этого раздела. Плазминоген является циркулирующим зимогеном плазмينا, сериновой протеазой, имеющей высокую специфичность к фибрину. Он активируется *in vivo* активаторами плазминогена, которые при ишемии высвобождаются из тканевых запасов. Из зимогена плазминогена активаторы генерируют плазмин, активный фибринолитический фермент. Ингибиторы активации плазминогена 1 и 2 противодействуют активации плазмينا и оказывают, таким образом, протромботическое действие (26–28). Эти ингибиторы являются основными компонентами фибринолитической системы, ассоциирующей с риском тромбообразования. Интересно, что хотя пациенты с гемофилией А защищены от возникновения инфаркта миокарда (29), наследственное отсутствие фактора XI не обеспечивает такой защиты (30).



## ТКАНЕВОЙ ФАКТОР И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА

Как указано выше, окклюзивные тромбы коронарных артерий рассматриваются как последствие разрыва бляшки и являются ведущей причиной смерти в западных странах. Вследствие этого и поскольку наличие ТФ в бляшках необходимо для тромбоза, наличие этого протеина в бляшке оценивалось во многих исследованиях. Еще в 1972 году ТФ был выявлен в бляшках методом иммуноокрашивания, хотя антитело, несомненно, было полиспецифическим (31). Последующие эксперименты с антителами, выработанными против чистого ТФ, подтвердили эти находки (32), так же как и результаты, полученные при использовании моноклональных антител и меченого гаптеном фактора VIIa — специфического теста на ТФ (33). Поскольку иммуноокрашивание отражает лишь локализацию антигена, а связывание VIIa с ТФ — локализацию мест связывания на ТФ, отсюда следует, что ни одна из этих методик не выявляет активности ТФ в бляшке. Сообщалось о непосредственной ферментной оценке ТФ, полученного из бляшки, при этом большинство образцов были активными (34, 35). Однако, активность была низкой, и не было уверенности в том, что образцы содержали лишь бляшку. Таким образом, значимость указанных полученных данных остается под вопросом. Чтобы однозначно продемонстрировать наличие активного ТФ в бляшке, нужен ферментный гистохимический анализ на наличие ТФ, о котором, однако, сообщений не было.

### **Циркулирующий тканевой фактор: тромбогенные разновидности**

В недавних экспериментах показано, что нативная, нормальная кровь человека формирует зависимость от ТФ тромбы на покрытой коллагеном стеклянной поверхности, помещенной в камеру с ламинарным кровотоком. Тот факт, что эти тромбы содержат фибрин, свидетельствует о том, что отложенный в тромбе ТФ является биохимически активным. Кроме того, включение фактора VIIa с угнетением точки активности (мощный ингибитор ТФ) практически устраняло формирование как фибрина, так и тромба на коллагеновой поверхности (36). Эти данные опровергают многие опубликованные положения, включая наше собственное, что циркулирующий ТФ не играет никакой роли. Кроме того, эти эксперименты позволяют сделать предположение, что экспозиции коллагена в кровеносных сосудах может быть достаточно, чтобы инициировать формирование тромба. В то же время, вполне вероятно, что ТФ стенки сосуда инициирует формирование тромба, тогда как циркулирующий ТФ может быть ответственным за его распространение. Очевидно, находящийся в крови ТФ может инициировать тромбоз *ex vivo* с помощью следующего механизма: вначале происходит связывание тромбоцитов с коллагеном; после этого нейтрофилы и моноциты связываются с тромбоцитами (вероятно, через Р-селектин и другие молекулы, которые предстоит еще определить). Лейкоциты, содержащие ТФ, очевидно, откладывают содержащие ТФ мембранозные структуры на тромбоциты, делая их высоко тромбогенными. Эти эксперименты были задуманы для того, чтобы имитировать тромбоз *in vivo* в том смысле, что создавался ламинарный кровоток со скоростью, соответствующей стрессу растяжения артерий (от 1000 до 2000 в/с). Мы можем предположить, что зона стресса растяжения, возникающая в незначительно стенозированных коронарных артериях, благоприятствует (1) доставке лейкоцитов к рождающемуся тромбу и (2) их фрагментации *in situ*. Таким образом, с увеличением тромба вокруг тромбоцитов накапливаются содержащие ТФ везикулы и мембранозные структуры, которые могут инициировать коагуляцию и способствовать распространению тромба.

**Кодирование тканевого фактора  
клеточной поверхности:  
какие разновидности являются биологически активными?**

Тот факт, что переносимый кровью ТФ проявляет активность в экспериментальном тромбогенезе, позволяет предположить, что существует механизм контроля его активности в клетках крови. Возможно, в основе механизма лежит кодирование *in vivo* ТФ клеточной поверхности. То есть, хотя ТФ клеточной поверхности способен связывать фактор VIIa и специфические антитела, однако является каталитически неактивным. Феномен кодирования, или спячки на поверхности клетки, был предложен много лет назад (37), впоследствии изучен и доказан с использованием современных методик (38–40). Было сделано предположение, что на клеточной поверхности ТФ существует в виде неактивных димеров, и для проявления прокоагулянтной активности должен быть превращен в мономеры (41). Количественные исследования, в которых использовались культуры клеток, показали, что большинство поверхностного ТФ закодировано (40). Одно из предположений, которое сложно исследовать, состоит в том, что *in vivo* ТФ поверхности клеток является неактивным. Если это так, то возникает вопрос о состоянии активных разновидностей. Внеклеточный ТФ был отмечен в адвентиции артерий и бляшках и может представлять собой активный пул (42). Есть достаточно доказательств того, что для оптимальной активности ТФ требуется экспозиция к кислым фосфатидам. Предполагают, что в норме эти молекулы находятся во внутренних слоях плазматических мембран, что делает эти мембраны более или менее неактивными. Однако внеклеточный ТФ присутствует на мембранных фрагментах и везикулах, которые не имеют достаточной энергии, чтобы поддерживать асимметрию фосфолипидов. Поэтому можно ожидать, что кислые фосфатиды имеют случайное распределение, а в результате этого внеклеточный ТФ, вероятно, является прокоагулянтом.

**Тканевой фактор при повреждении артерии**

Помимо связи с острыми коронарными синдромами, такими как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, тромбоз является также сопутствующим фактором острого повреждения артерии, вызванного коронарной ангиопластикой, направленной атерэктомией или стентированием коронарной артерии (43, 44). На моделях повреждения артерии у крыс (45), кроликов (46–48) и свиней (49) было показано, что антиген ТФ индуцируется в гладкомышечных клетках, находящихся возле границы интимы. Значимость этой индукции остается под вопросом, как и ранее при обсуждении атеросклеротической бляшки. Показано, что активность ТФ в поврежденной меди аорты крыс координированно увеличивалась из мРНК ТФ и антигеном (45). В то же время, активность измерялась в гомогенизированных отрезках аорты, и поэтому могла происходить от закодированного ТФ или внутриклеточных запасов, не способных инициировать коагуляцию *in vivo*.

Значимость индукции ТФ после повреждения артерии баллоном можно поставить под вопрос на том основании, что повреждение нормальных артерий у крыс и кроликов не приводит к отложению макроскопического фибрина — конечного продукта активации ТФ, даже при повреждении гладких мышц меди. Однако, когда ранее поврежденные артерии кролика вторично повреждали через 1–2 недели, наблюдалось быстрое отложение фибрина. Отложение фибрина и микротромбов после первого повреждения нормальной аорты крысы не выявляли. Однако его можно было наблюдать в просвете аорты в пределах 30 минут после вторичного поврежде-

ния. Антиген ТФ не выявлялся в эндотелии или меди на протяжении первых 4 часов после повреждения; антиген ТФ выявлялся в больших количествах в меди через 24 часа после повреждения. После этого снижался до исходных уровней в течение последующих 2 дней. В последующем этого антиген ТФ накапливался в развивающейся интиме и имелся в больших количествах во всей интиме через 2 недели, в момент второго повреждения. При анализе цельных препаратов выявляли минимальное количество антигена ТФ на поверхности неповрежденного или однократно поврежденного сосуда, однако второе повреждение вызывало быструю экспозицию поверхностного антигена ТФ. Быстрая экспозиция интимального ТФ к циркулирующим может быть необходимой, чтобы выработать фибрин и вызвать тромбоз.

В других исследованиях высказано предположение, что при повреждении артерии индукция ТФ является функционально важной. Антитела к ТФ ингибировали колебания циклического кровотока у кроликов при повреждении артерии и механических стенозах и также ингибировали формирование тромба в препаратах эверсионного шунта феморальной артерии. Для TFPI также доказана способность ингибировать ангиографические рестенозы и гиперплазию интимы при повреждении баллоном артерий у кроликов с экспериментальным атеросклерозом и замедлять развитие стеноза в поврежденных баллоном артериях у свиней с гиперлипидемией. И опять-таки, точную локализацию функционально важного ТФ еще предстоит определить, что требует разработки метода оценки активности ТФ *in situ*.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis [published erratum appears in Blood 1988 Apr;71:1178]. Blood 1988; 71:1-8.
- Edgington TS, Ruf W, Rehemia A, Mackman N. The molecular biology of initiation of coagulation by tissue factor. Curr Stud Hematol Blood Transfus 1991;58:15-21.
- Fuster V. Present concepts of coronary atherosclerosis-thrombosis, therapeutic implications and perspectives. Arch Mai Coeur Vaiss 1997;90 Spec No 6:41-47.
- Hsu TC, Shore SK, Seshamma T, et al. Molecular cloning of platelet factor XI, an alternative splicing product of the plasma factor XI gene. J Biol Chem 1998;273:13,787-13,793.
- Hu C.J., Baglia FA, Mills DC, et al. Tissue-specific expression of functional platelet factor XI is independent of plasma factor XI expression. Blood 1998;91:3800-3807.
- Gailani D, Broze GJ Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. Science 1991;253:909-912.
- Wildgoose P, Nemerson Y, Hansen LL, et al. Measurement of basal levels of factor VIIa in hemophilia A and B patients. Blood 1992;80:25-28.
- Morrissey JH. Plasma factor VIIa: measurement and potential clinical significance. Haemostasis 1996;26(Suppl 1):66-71.
- Banner DW, D'Arcy A, Chene C, et al. The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor [see comments]. Nature 1996;380:41-46.
- Nemerson Y, Repke D. Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII: the role of a bifunctional coagulation cofactor. Thromb Res 1985;40:351-358.
- Rao LV, Rapaport SI. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:6687-6691.
- Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated *in vivo* by P-selectin on adherent platelets. Nature 1992;359:848-851.
- Esmon CT, Gu JM, Xu J, et al. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. Haematologica 1999; 84:363-368.
- Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. J Biol Chem 1996;271:16,603-16,608.
- Heresbach D, Pagenault M, Gueret P, et al. Leiden factor V mutation in four patients with small bowel infarctions. Gastroenterology 1997;113:322-325.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost 1997;78:1-6.
- Eskandari MK, Bontempo FA, Hassett AC, et al. Arterial thromboembolic events in patients with the factor V Leiden mutation. Am J Surg 1998;176:122-125.
- Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, et al. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. Thromb Haemost 1998;80:607-609.
- Coller BS, Owen J, Jesty J, et al. Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. Arteriosclerosis 1987;7:456-462.
- Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 1998;273:2792-2798.
- Broze GJ Jr, Miletich JP. Characterization of the inhibition of tissue factor in serum. Blood 1987;69:150-155.
- Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. Thromb Haemost 1991;66:6-15.
- Huang ZF, Higuchi D, Lasky N, Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice. Blood 1997;90:944-951.
- Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. Am J Med 1989;87:25-9S.
- Thompson SG, Fechtrup C, Squire E, et al. Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:357-362.
- Geppert A, Graf S, Beckmann R, et al. Concentration of endogenous tPA antigen in coronary artery disease: relation to thrombotic events, aspirin treatment, hyperlipidemia, and

- multivessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1634-1642.
27. Zhu Y, Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation* 1999;99:3050-3055.
  28. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:493-498.
  29. Rosendaal FR, Vrekeamp J, Smit C, et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophilics. 1973-1986. *Br J Haematol* 1989;71:71-76.
  30. Salomon O, Steinberg DM, Dardik R, et al. Inherited factor XI deficiency confers no protection against acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2003;1:658-661.
  31. Zeldis SM, Nemerson Y, Pitlick FA, Lentz TL. Tissue factor (thromboplastin): localization to plasma membranes by peroxidase-conjugated antibodies. *Science* 1972;175:766-768.
  32. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2839-2843.
  33. Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J, et al. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin-labeled factors VIIa and X. *Lab Invest* 1996;75:451-461.
  34. Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:619-622.
  35. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyle BS, et al. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation* 1996;94:1226-1232.
  36. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2311-2315.
  37. Maynard JR, Heckman CA, Pitlick FA, Nemerson Y. Association of tissue factor activity with the surface of cultured cells. *J Clin Invest* 1975;55:814-824.
  38. Bach R, Rifkin DB. Expression of tissue factor procoagulant activity: regulation by cytosolic calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6995-6999.
  39. Le DT, Rapaport SI, Rao LV. Relations between factor VIIa binding and expression of factor VIIa/tissue factor catalytic activity on cell surfaces. *J Biol Chem* 1992;267:15,447-15,454.
  40. Schechter AD, Giesen PL, Taby O, et al. Tissue factor expression in human arterial smooth muscle cells. TF is present in three cellular pools after growth factor stimulation. *J Clin Invest* 1997;100:2276-2285.
  41. Bach RR, Moldow CF. Mechanism of tissue factor activation on HL-60 cells. *Blood* 1997;89:3270-3276.
  42. Carrozza JP Jr, Balm DS. Complications of directional coronary atherectomy: Incidence, causes, and management. *Am J Cardiol* 1993;72:47E-54E.
  43. Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, et al. How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:1845-1858.
  44. Nath FC, Muller DW, Ellis SG, et al. Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:622-627.
  45. Marmur JD, Rosstikhina M, Guha A, et al. Tissue factor is rapidly induced in arterial smooth muscle after balloon injury. *J Clin Invest* 1993;91:2253-2259.
  46. Pawashe AB, Golino P, Ambrosio G, et al. A monoclonal antibody against rabbit tissue factor inhibits thrombus formation in stenotic injured rabbit carotid arteries. *Circ Res* 1994;74:56-63.
  47. Speidel CM, Eisenberg PR, Ruf W, et al. Tissue factor mediates prolonged procoagulant activity on the luminal surface of balloon-injured aortas in rabbits. *Circulation* 1995;92:3323-3330.
  48. Speidel CM, Thornton JD, Meng Y, et al. Procoagulant activity on injured arteries and associated thrombi is mediated primarily by the complex of tissue factor and factor VIIa. *Coron Artery Dis* 1996;7:57-62.
  49. Gertz SD, Fallon JT, Galis R, et al. Hirudin reduces tissue factor expression in neointima after balloon injury in rabbit femoral and porcine coronary arteries. *Circulation* 1998;98:580-587.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Belting M, Dorriell MI, Sandgren S, et al. Regulation of anglogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nat Med* 2004;10:502-509.
- Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, et al. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 2003;9:458-462.
- Degen JL. Genetic interactions between the coagulation and fibrinolytic systems. *Thromb Haemost* 2001;86:130-137.
- Mackman N. The role of the tissue factor-thrombin pathway in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Semin Vasc Med* 2003;3:193-198.
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1015-1022.
- Ruf W, Dorfleutner A, Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost* 2003;1:1495-1503.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АТИФ — активированный тромбином ингибитор фибринолиза
- ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора
- 5-ГТ — 5-гидрокситриптамин
- ТФ — тканевой фактор
- т-АП — тканевой активатор плазминогена



# III

---

## ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

---

# 6

## Анамнез и симптомы болезней сердца

*H. J. C. Swan, MD, PhD\**

### ВВЕДЕНИЕ

Сбор анамнеза и физикальное исследование обеспечивают наиболее важную информацию о здоровье пациента и определяют необходимость специфической медицинской помощи. Цель этого раздела — во-первых, заново сформулировать и подчеркнуть важность сбора анамнеза в целом, а во-вторых, рассмотреть суть этих жалоб, которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми заболеваниями у взрослого пациента. Специфические профили симптомов и проявления последних включают «отставание в развитии», цианоз и сердечную недостаточность у новорожденных. Принципиальные симптомы резюмированы в таблицах, после которых представлен краткий комментарий по общим вопросам. При начальном сборе анамнеза могут доминировать начало и тяжесть основной жалобы, и главным приоритетом становится уменьшение симптомов. Однако важно после этого вернуться к полному и всестороннему медицинскому и кардиологическому анамнезу. Поскольку атеросклерозу принадлежит ведущая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (1, 2), нужно задать специфические вопросы пациенту, чтобы оценить риск развития атеросклероза не только в коронарных артериях, но также в аорте и ее главных ветвях. (Факторы, рассматриваемые сейчас как наиболее важные, представлены в таблице 1.) Пол не оказывает какой-то специфической защиты: у женщин заболевания сердца также являются наиболее частой причиной смерти, хотя и в более позднем возрасте, чем у мужчин. Женщины склонны к возникновению врожденных и ревматических заболеваний сердца, аритмий, а также менее распространенных заболеваний, таких как опухоли сердца.

Сбор анамнеза позволяет врачу определить наиболее вероятные диагнозы и быть достаточно уверенным, чтобы совершить последующие логические действия: дополнительные обследования, лечение, оптимальное решение по ведению больного, включая успокоение и изменение стиля жизни. Каждый концептуальный шаг должен иметь форму клинического обоснования «что если» и «если — то». Однако более совершенные стратегии обследования должны следовать за тщательным рассмотрением исходного анамнеза, физикальным обследованием, электрокардиографией, рентгенографией органов грудной клетки и базисным анализом крови и мочи, а не предшествовать им. Врач, руководствующийся в своей «объективности»

\* Джереми Свен умер перед публикацией данного издания. Он был талантливым кардиологом, великодушным и щедрым товарищем.

**Таблица 1**  
**Риск атеросклероза**

<b>Возраст и пол</b>
<b>Сердечно-сосудистые события в прошлом</b>
Стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, предыдущие обследования на предмет ишемии, предыдущие обращения к врачам по поводу боли в грудной клетке, особенности семейного анамнеза относительно преждевременных сердечно-сосудистых событий (перенесенное серьезное сердечно-сосудистое событие у родственника первой степени, в возрасте до 50 лет у мужчин и до 55 лет у женщин)
<b>Симптомы и препараты в настоящее время</b>
Дискомфорт/боль в грудной клетке, требующие применения антиангинальных препаратов
Повышенное артериальное давление, требующее антигипертензивных препаратов
Семейная гиперлипидемия
<b>Традиционные метаболические и эндокринные факторы</b>
Липиды крови, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, повышенный уровень триглицеридов
Повышенный уровень глюкозы крови, нарушение толерантности к глюкозе
Функция щитовидной железы, статус менопаузы
Масса тела, ожирение
<b>Привычки</b>
Курение — никогда, раньше, сейчас, сколько сигарет в день?
Состав диеты
Уровень активности — малоподвижный, обычная активность, программа физических нагрузок
Употребление алкоголя — как долго, какое количество
<b>Профиль личности</b>
Социально-экономический статус
Психосоциальный, семейный и профессиональный стресс и способы борьбы с ним

интеллектуальным или строго академическим подходом, может не удовлетворять главных эмоциональных потребностей конкретного больного. В автобиографической поэме «Баллада Реддингской тюрьмы» (3) Оскар Уайльд писал: «Что-то умерло в каждом из нас, и то, что умерло, было надеждой». Он имел в виду то, что стремление каждого человека никогда нельзя забывать или игнорировать. Молого лет назад известный хирург Вильям Джеймс Мейо (Рочестер, штат Миннесота) так характеризовал своих коллег: «Ты встречаешь многих людей, которые были великолепными студентами, получали высокие оценки и обладали первоклассными знаниями по медицине, но у них было слишком мало мудрости для их применения. Они усвоили тонкости науки, но потерпели неудачу в понимании сущности человека» (4).

### АНАМНЕЗ (5)

Главной целью первой встречи между пациентом и врачом является инициация процесса взаимодействия и создания взаимного доверия. Главная задача — проанализировать наиболее вероятные причины жалоб, а также другие аспекты, важные для благополучия пациента. Сбор анамнеза — больше искусство, чем наука (6). Его нужно рассматривать как упражнение неструктурированных вероятностей. Первостепенным является установление доверия между врачом и пациентом и уверенность в действиях врача. Поскольку это больной «нанял» вас, а не наоборот. Как сказал Клод Беннетт, «хороший доктор становится другом и поддержкой для больного в вопросах его семьи, страданий, старения и умирания» (7). В своем комментарии «Скромность и практика медицины» Джеймс Ли утверждает: слишком самоуверенный врач, считающий, что медицинская наука и технология самодостаточно, нивелирует взаимоотношения «пациент-врач». Компетентность, внимание, сострадание и забота являются определяющими признаками лучшей медицинской практики, однако всегда остается место для честного, но тактично высказанного признания: «Я не знаю» (8).



### **Начальные проявления**

Сбор анамнеза при «первом визите» больного — важная часть практики общей медицины и ее субспециальностей, включая кардиологию. Очевидно, подход к сбору медицинского анамнеза зависит от ситуации, например при первичном плановом визите, при визите пациента в динамике, при «консультации» или при urgentном поступлении пациента в стационар. При «первом визите» врач должен оценить общее состояние здоровья пациента, а также создать общее впечатление о его образовательном и интеллектуальном уровне и, как следствие, точности и правдоподобности его «истории». Поведенческий, социальный и эмоциональный профиль пациента определяется посредством невербального, а также вербального контакта с ним. В то же самое время рассудительный больной оценивает не только профессиональную компетентность врача, но и его способность соответствующим образом обращать внимание на жалобы и переживания больного. Хотя личностные характеристики и стереотипы взаимоотношений существенно отличаются среди пациентов и врачей, каждый больной должен чувствовать, что доктор «на его стороне».

### **Жалобы**

Жалобу определяют как «выражение недовольства, сожаления, боли, порицания, негодования или печали» (9). Каждый из этих элементов входит в жалобу и, таким образом, в анализ симптомов. Однако фундаментальная задача остается без изменений: снизить или увеличить вероятность либо возможность наличия специфической органической или функциональной причины этой жалобы. «Природу целовека лучше всего можно понять, наблюдая за теми, кто его окружает». Аналогичная ситуация и с медицинским анамнезом. Очень важно выделить адекватное количество времени для начального сбора анамнеза. Пациент ждет, что он будет выслушан, а его переживания встречены с уважением и поняты. Внимательно собранный и полный анамнез — кратчайший путь к правильно выбранному дополнительным исследованиям и предохранение от ненужного расходования ресурсов. Специфические жалобы должны рассматриваться с учетом происхождения и демографических характеристик пациента, если врач стремится к эффективному анализу их значимости. Начальный сбор анамнеза у любого пациента должен включать точные данные о возрасте, поле, расовом происхождении, образовании, профессии, социоэкономическом и семейном статусе, а также физической активности.

В анамнез обязательно нужно включать данные несердечно-сосудистого характера, поскольку многие жалобы, часто ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут быть следствием других заболеваний — например, одышка при эмфиземе и бронхите, отек в области лодыжек при почечной недостаточности, ожирении или варикозном расширении вен нижних конечностей. Нужно детально выяснить, какие препараты больной принимал или продолжает принимать, и составить перечень всех препаратов, которые пациент принимает в данное время. Иногда больные, которые направляются на консультацию к кардиологу, считают, что сведения о лекарствах, принимаемых ими по поводу несердечных заболеваний, к данной консультации не имеют отношения, и поэтому могут о них не сообщать. Аналогично внимательное исследование требует семейный анамнез, поскольку, например, в США, многие пациенты находятся очень далеко от места своего рождения. Супруг (супруга) или другие члены семьи могут быть источником неожиданной информации — например о преждевременном возникновении заболевания сердца или преждевременной смерти у генетически родственных лиц. Что касается специфики жалоб при сердечно-сосудистых заболеваниях, то сосредоточенность только

на главной из них с большой вероятностью приведет к существенной ошибке. Наблюдение за невербальным общением супругов может быть полезным ориентиром относительно будущей приверженности к назначенному лечению. Во всех таких моментах поведение врача влияет на реакцию пациента. Пациенты, которые (или у которых) подозревают сердечное заболевание, приходят с чувством неуверенности или даже страха. Простые, открыто сформулированные вопросы типа: «Скажите, как Вы себя чувствуете?» и «Как я могу Вам помочь?» — очень важны, поскольку они подчеркивают участие врача, побуждают больного выразить себя и позволяют врачу провести последующий расспрос по поводу жалоб. Нужно прилагать максимум усилий, чтобы не «вести пациента», помня о свойственных для больного ограничениях в понимании медицинских вопросов, что требует специфического прямого расспроса. Характерным примером может быть пациент с сердечной недостаточностью, который уже не жалуется на одышку, поскольку его физическая активность снизилась до уровня, соответствующего остаточной функции левого желудочка. Полезный прием — «прожить день» с больным. Больного просят коротко рассказать о всех видах своей активности и ощущениях на протяжении дня. Сведения о том, что мешает или приносит облегчение пациенту, помогают в общей оценке его состояния, а также дает информацию о физической активности. У больных с инвалидирующими симптомами эмоциональные, социальные и функциональные ограничения в отношении больших и малых проблем становятся непрерывным опытом жизни. У многих пациентов уже ранее могли быть выполнены обследование по поводу заболевания сердца, включая пробу с физической нагрузкой, ангиографию, инвазивные сердечно-сосудистые вмешательства и ультразвуковое сканирование сосудов, а также оценку состояния сонных и системных артерий. Тесты на наличие кальцификаций в коронарных артериях сейчас все более доступны и могут быть одним из факторов, вызвавших визит к кардиологу. Результаты каждого обследования следует подробно описать и включить в медицинскую документацию. По возможности нужно получить оригиналы отчетов об этих исследованиях.

### ***Повторные, неотложные визиты и консультации***

Если первый визит к врачу обеспечивает основу понимания сути заболевания, то различные обстоятельства обращения пациента определяют суть и цели последующего сбора медицинского анамнеза. Повторные визиты обычно структурированы таким образом, чтобы документировать ответ на лечение. Для эффективной практики необходим точный предыдущий профиль пациента, с ним должно проводиться сравнение. Время, которое врач уделяет больному при начальном визите, при повторном может не требоваться. При этом визите документируются все препараты, принимаемые больным, проводятся необходимые лабораторные и другие тесты. В случае необходимости о них сообщают пациенту. Но при каждом визите всегда должно быть место для вопроса «Как Вы себя чувствуете?». Врач также должен расспросить относительно изменений главной жалобы, о новых событиях, новых результатах тестов или реакции на медикамент. При неотложных визитах требуется наличие, по крайней мере, минимума предварительной информации. Обычно рассматриваемые проблемы являются специфическими. Когда стоит вопрос о выживании больного, получение полного медицинского анамнеза необходимо отложить. И наоборот, формальная консультация требует четко определенной задачи — диагноз, ведение пациента, лечебные вмешательства или успокоение. В данном случае расспрос позволяет уточнить во всех деталях суть и значимость жалоб, а также связь между физикальным обследованием и другими данными, важными для оптимальной стратегии ведения пациента.

**Таблица 2**  
**Симптомы, ассоциирующиеся с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

---

Боль (в груди и другой локализации)
Одышка при физическом усилии, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка
Утомляемость при физической нагрузке, в покое
Проявления эмболии
Жалобы, связанные с системными расстройствами.
с возможной сердечно-сосудистой причиной или в связи с ней

---

### **Опросники, медсестры и помощники врача**

Сбор анамнеза можно значительно облегчить с помощью опросника, который лучше отправить больному за несколько дней до первого визита. В нем поднимаются важные для пациента общие проблемы и обеспечивается возможность неспешного размышления и дискуссии с членами семьи. Также он позволяет внимательно внести основные демографические данные, включить вторичные жалобы и проверить опросник пациентом и его супругой относительно семейного анамнеза, перенесенных ранее заболеваний и приема препаратов. Компетентный ассистент врача может проверить ответы и при необходимости уточнить их. Беседа должна быть неспешной, пациенту нужно дать достаточно времени для самовыражения и уточнения непонятных, на его или ее взгляд, моментов. Поскольку требуется точная и специфическая информация, а больные могут не знать симптомов и их важности, обычно необходимо проводить непосредственный расспрос. Пациенты (вполне оправданно) чувствуют себя неудовлетворенными, если продолжительность начальной консультации была таковой, что многие их переживания остались без оценки и на многие вопросы не было получено ответа. Крайне полезно, если в начальном расспросе участвуют супруг (супруга) или член семьи или они, по крайней мере, присутствуют, когда врач делает резюме и дает рекомендации. Если врач общается с больным в отсутствие супруги, симптомы или другая важная информация могут остаться неотмеченными. С другой стороны, присутствие супруги может снижать уровень открытости при общении с врачом у некоторых пациентов. Могут отрицаться или забываться некоторые элементы семейного анамнеза. При этом становятся очевидными аспекты супружеских и межличностных отношений, возможно, значимые для будущего лечения и приверженности к нему. У пациентов пожилого возраста более точную информацию о специфических симптомах может обеспечить присутствие молодого члена семьи. Это еще важнее, если родной язык пациента другой, чем у врача. Даже если есть переводчик, действительное значение слов может быть интерпретировано неверно. Опытные ассистент врача или медсестра могут проинформировать пациента о полученных данных, однако лучше всего, чтобы выводы из первоначальной беседы с пациентом делал непосредственно врач; в случае консультации узким специалистом только врач должен сообщать результат пациенту. Серьезную проблему для медиков, требующую инновационных подходов, представляют нужды малообеспеченных пациентов, которым уделяется недостаточное внимание. Важная и все возрастающая роль медсестер в первичном звене при наблюдении в динамике и оказании расширенной помощи больным основывается на уверенности пациента относительно «командного подхода», когда при необходимости может быть быстро задействован врач.

### **Регистрация медицинских данных**

Клиническая информация и ее значение являются предметом детальной проверки относительно точности, правильности, варибельности, чувствительности

и специфичности (11). В этом плане достоверность медицинских записей остается первостепенной. Записать данные — значит «зафиксировать письменно с целью предоставления доказательств» (12). Это определение означает, что факты должны быть представлены точно, полностью, содержательно и при необходимости быть доступными и понятными для лиц аналогичной с автором этих записей профессии. Также последние должны быть легко доступными, когда это необходимо. В настоящее время медицинские записи редко соответствуют указанным критериям — они, как правило, неполные, не являются легко доступными, зачастую написаны от руки и нередко их можно прочитать лишь частично. Особенно это становится проблемой в палатах неотложной помощи, при ведении документации, на основании которой часто проводятся госпитализации и назначаются неотложные консультации кардиолога. При судебных разбирательствах от врачей требуют прочитать собственные записи, чтобы их правильно могли проинтерпретировать другие врачи или юристы. Очень важно, чтобы этот серьезный недостаток в полноте записей и их читабельности был исправлен, поскольку точная медицинская запись является жизненно важной для обеспечения как неотложной, так и продолжительной медицинской помощи. Сегодня существуют настольные и переносные автоматизированные устройства для эффективного сбора диагностической информации всех видов, включая подробный медицинский анамнез. Таким образом, в госпиталях и кабинетах врачей была успешно внедрена компьютеризация сбора и хранения данных пациентов с разнообразными пакетами программ. Они представляют собой компьютеризированные и полностью интегрированные системы регистрации данных, включающие записи, консультации, лабораторные и другие данные, списки используемых препаратов, а иногда также — информацию о взаимодействиях препаратов, анализе риска и клинических рекомендациях. Также существуют превосходные компьютерные системы для надиктовки информации врачами. Хотя все перечисленное выше свидетельствует о преимуществах относительно читабельности, доступности и интеграции информации, следует признать, что, по мнению некоторых врачей, компьютер является большей преградой для создания легкого контакта «врач-пациент», чем ручка и лист бумаги. Подобная ситуация меняется очень быстро, поскольку громадные преимущества компьютеризированных систем записи данных о пациентах становятся все более известными.

### ***После сбора анамнеза***

За эффективным анамнезом следуют другие фактические исследования, а именно данные физического обследования, стандартная ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки и базисные лабораторные исследования, включая липидограмму и уровень глюкозы крови. Каждый из этих факторов вносит вклад в продолжающийся процесс качественной и неструктурированной оценки вероятности относительно специфического анатомического или функционального диагноза. Врачи должны осознавать внутреннюю реальность такого процесса и по возможности делать научное обоснование. Это позволит сформировать выводы относительно соответствующих направлений для дальнейшего исследования, чтобы убедиться в правильности или усомниться в направлении диагностического поиска. В частности, подобный аналитический подход обычно позволяет врачу исключить наименее вероятные причины и логично продвигаться к установлению правильного диагноза.

### **СИМПТОМЫ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Основные симптомы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, приведены в таблице 2. Каждый из них будет кратко рассмотрен в отношении

**Таблица 3**  
**Причины «дискомфорта в грудной клетке»**

<b>Грудная стенка</b>
Остеоартрит шейного/грудного отдела позвоночника
Заболевание межпозвоночных дисков
Межреберная невралгия
Перелом ребра
Костохондрит
Herpes zoster
<b>Внутригрудные — сердечно-сосудистые</b>
<b>Сосудистые</b>
Расслаивающая аневризма аорты
Легочная гипертензия
<b>Миокардиальные</b>
Стабильная стенокардия
Нестабильная стенокардия
Продолжительная ишемия миокарда
Острый инфаркт миокарда
<b>Перикардиальные</b>
Острый, подострый перикардит
Злокачественные заболевания
<b>Другие</b>
Пролапс митрального клапана
Гипертрофическая кардиомиопатия
<b>Внутригрудные — легочные</b>
Острый пневмоторакс
Плеврит и плевральный выпот
Пневмония
Тромбоз/боли легочной артерии
<b>Проектирующиеся от других органов</b>
Желудочно-пищеводный рефлюкс
Эзофагит и спазм пищевода
Пептическая язвенная болезнь
Панкреатит
Заболевания желчного пузыря

**Таблица 4**  
**Характеристики «дискомфорта в грудной клетке»**

Интенсивность: тяжесть, постоянный/непостоянный, облегчается/ухудшается
Качество: висцеральный, поверхностный, давящий, распирающий, колющий, жгучий, разрывающий
Локализация: за грудиной, надгрудный, эпигастральный
Иррадиация в: грудную стенку, спину, правое плечо, правую руку, обе руки, нижнюю челюсть, затылок, голову, эпигастрий, правую или левую подреберную зону, живот
Начало: острое, постепенное, провоцирующая причина (если имеется)
Ухудшается при: физической активности, дыхании, специфическом положении тела
Ассоциируется с: тревогой, кашлем, одышкой, тошнотой, рвотой, поносом, потливостью, бледностью, похолоданием конечностей, изменениями частоты ритма сердца

значимых причин. Кроме того, важно проводить различие между намного более частыми некардиальными и существенно более серьезными кардиальными причинами. Симптомы, ассоциированные с заболеваниями сердца, например стенокардия, сердечная недостаточность и некоторые аритмии, часто связаны с активностью. Однако наличие или отсутствие какого-то конкретного симптома может свидетельствовать в пользу определенных вероятностей по сравнению с другими.

### ***Боль или «дискомфорт» в грудной клетке***

Основные причины боли в грудной клетке представлены в таблице 3. В таблице 4 приведены характеристики этой боли, которые нужно регистрировать. Боль

в грудной клетке — один из наиболее частых симптомов, заставляющих больного обратиться к врачу общей практики или кардиологу. Это наиболее частый и, возможно, наиболее важный симптом, ассоциированный с заболеванием сердца, однако этот симптом не является ни высоко чувствительным, ни специфическим для установления конкретного диагноза. Боль в грудной клетке может быть разнообразной — от короткого, транзиторного, легкого дискомфорта до непрерывной, невыносимой боли. В общем, чем сильнее боль, тем выше вероятность наличия существенной сердечной патологии.

### **ИШЕМИЯ МИОКАРДА**

Хотя многие формы заболеваний сердца ассоциируются с дискомфортом в грудной клетке, наиболее важным является дискомфорт вследствие коронарного атеросклероза. Ишемическая боль — это ощущение, вызванное дисбалансом между доступным снабжением кислородом и метаболическими потребностями работающего миокарда. Аферентный путь сложен, и возникающие в итоге симптомы — также сложны и вариабельны относительно интенсивности, локализации и иррадиации. Является ли боль постоянной или интермиттирующей?

Определяющими могут быть характеристики «начала» боли. В пользу стенокардии свидетельствует транзиторный дискомфорт за грудиной, дискомфорт при физической активности или подъеме по лестнице, возбуждении, тревоге, после приема пищи или при выходе из теплого помещения в холодную погоду. Триггером «новой» стенокардии или ухудшения существующей стенокардии могут стать лихорадка, тахикардия или анемия. В целом стенокардитическая боль повторяется при определенных уровнях активности или эмоционального стресса, быстро проходит при прекращении активности и возобновляется при подобных обстоятельствах. Продолжительность приступа стенокардии напряжения обычно короткая, приступ боли проходит сам, и больной его описывает как «давление», «сдавливание», «тяжесть в груди» или «не похоже ни на что, что я когда-либо испытывал». Тяжелая неослабевающая боль позволяет думать о продолжающейся тяжелой ишемии миокарда или остром инфаркте миокарда. Перемежающаяся рецидивирующая боль может ассоциироваться как со стабильной, так и нестабильной стенокардией. Другими важными характеристиками стенокардитической боли являются «новая», «ускоренная», «прогрессирующая», «прединфарктная» и «ночная».

Понятие «эквивалент стенокардии» касается одышки как альтернативного симптома, которая возникает при подобных обстоятельствах, как и обычная стенокардия. Стабильная стенокардия возникает прогнозируемо после определенного и постоянного уровня физической нагрузки. Понятием «нестабильная стенокардия» обозначают нововозникшую стенокардию (менее 1 месяца). При этом ее симптомы, тяжесть, частота и интенсивность усиливаются, провоцируемые меньшей, чем раньше, физической нагрузкой, или с изменением типа иррадиации, но без изменения активности ферментов, характерного для инфаркта миокарда. Это состояние является следствием частичной или транзиторной тромботической окклюзии пораженного коронарного сосуда и может прогрессировать до заверщенного инфаркта миокарда.

### **Локализация и иррадиация**

Ишемическая боль в грудной клетке обычно имеет загрудинную локализацию и различные типы иррадиации, причем наиболее распространена иррадиация в левое плечо и локтевую область левой руки. Боль обычно воспринимается пациентом как

давление, сдавливание и ощущение тяжести, она часто ассоциируется с физической активностью, но не обязательно. Хотя в классических случаях центральная локализация боли характеризует ишемию, боль может локализоваться только в шее и нижней челюсти, левом плече или левой руке, и она может не иррадиировать. Атипичные варианты локализации боли не являются необычными. Боль может возникнуть в правой части грудной клетки или эпигастрии без иррадиации в шею или руки. Однако у пациента высокого риска, например мужчины в возрасте 60 лет или старше, наличие любой боли в грудной клетке указывает на вероятность развития ишемической болезни сердца. Другие причины боли в грудной клетке — расслаивающая аневризма аорты, боль, ассоциирующаяся с дыханием, как при остром пневмотораксе, плеврит, пневмония, перикардит или тромбозомболия легочной артерии — можно идентифицировать на основании их специфических характеристик. Начальную боль при расслаивающей аневризме аорты пациенты могут описывать как «наихудшую из возможных», и она может локализоваться или иррадиировать в спину. Боль в грудной клетке при плеврите ухудшается на вдохе или при кашле. Полезными индикаторами являются тяжесть и продолжительность боли: при стабильной стенокардии наступает быстрое облегчение; при нестабильной стенокардии боль более продолжительная, но все же наступает облегчение; при инфаркте миокарда боль постоянная и даже возможно ее усиление. Если с болью в грудной клетке ассоциируются тошнота, рвота, потливость и тревога, это может свидетельствовать о развивающемся инфаркте миокарда. Стенокардия в состоянии покоя обычно вызывается тяжелой продолжительной ишемией миокарда, она может быть спонтанной и часто возникает ночью, приводя к пробуждению пациента. Боль в грудной клетке, которая ассоциируется с тошнотой, рвотой, сердцебиением и чувством слабости и страха, часто возникает при инфаркте миокарда.

### **НЕКАРДИАЛЬНАЯ БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ**

Боль в грудной клетке, вторичная относительно пептической язвы, заболеваний желчного пузыря, желудочного рефлюкса и эзофагита, а также заболеваний позвоночника и остеохондроза, встречается намного чаще, чем боль в грудной клетке кардиального генеза. При этих состояниях боль может быть спонтанной, ассоциироваться с приемом пищи, усиливаясь в положении лежа (рефлюкс), а также может облегчаться антацидами и самой пищей. Боль и дискомфорт вследствие спазма пищевода можно уменьшить с помощью нитроглицерина. Боль в грудной клетке, связанная с приемом пищи, глотанием, кашлем или изменениями положения тела, менее вероятно связана с заболеванием сердца. Мышечно-скелетная боль, если ее интенсивность варьирует, отличается по локализации и тяжести, усиливается при дыхании, других движениях и локальном надавливании. Внимание к простым демографическим данным (возраст, пол, анамнез) обычно помогает прояснить жалобы, хотя и не всегда. Например, острый инфаркт миокарда очень редко возникает у молодых женщин, однако предположения типа «этого не может быть» приводили к трагическим последствиям. Следует всегда рассматривать возможность ишемии у пациентов пожилого возраста, сообщающих о новой боли, возникшей в грудной клетке. Ключ к дифференциальной диагностике — осознание такой возможности, но во многих случаях причинный диагноз может быть уверенно поставлен только на основании анамнеза. Тревога (зачастую оправданная) может окрашивать характер симптоматики. Боль вследствие пневмоторакса, плеврита, пневмонии или тромбозомболии легочной артерии усиливается на вдохе, и большие минимизируют усилие при дыхании путем одностороннего тонического напряжения грудных мышц. Боль

легочного происхождения обычно не иррадирует, имеет одностороннюю локализацию и редко локализуется за грудиной. Дискомфорт, связанный с другими формами заболеваний сердца — пролапсом митрального клапана, легочной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией, — обычно не настолько выражен, чтобы вызвать существенный дистресс. Функциональная боль в грудной клетке, связанная со страхом возникновения сердечного заболевания или вследствие тревожного состояния, обычно описывается как острая, резкая, кинжальная и часто локализуется в области верхушки сердца. Иногда она ассоциируется с гипервентиляцией, но обычно не связана с нагрузкой. Однако такая боль проходит довольно быстро.

Важное значение имеют все факторы, ассоциированные с облегчением боли. Облегчение боли при прекращении физической активности и на фоне нитроглицерина характерно для стенокардии. Ухудшение или постоянный уровень боли в подобных обстоятельствах может указывать на нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда или расслаивающую аневризму аорты. Боль при остром перикардите может облегчаться при наклоне вперед. Короче, любая жалоба, касающаяся боли в грудной клетке, заслуживает внимательного расспроса и анализа.

### **Одышка**

Одышка определяется как некомфортное осознание необходимости процесса дыхания. Это распространенный симптом при сердечных и легочных заболеваниях, а также реакция на состояние тревоги. Она часто ассоциируется с повышением давления в легочных венах. Главные ее причины приведены в таблице 5.

Одышка сама по себе еще не свидетельствует о какой-либо патологии, так как этот симптом универсален на нескольких уровнях физической нагрузки, включая тредмил-тест, и ее могут отмечать даже тренированные атлеты. Однако важным является осознание патологической необходимости процесса дыхания при легкой или средней нагрузке либо в покое. Одышка с острым началом обычно имеет легочное происхождение — например, вследствие острого пневмоторакса, плеврита, пневмонии или тромбоза легочной артерии — но также может быть важным и ранним признаком обширного инфаркта миокарда, острой клапанной регургитации и перикардита. Одышка вследствие застойной сердечной недостаточности наблюдается при снижающихся уровнях физической нагрузки и, наконец, в состоянии покоя. Одышка может ассоциироваться с сердечными причинами боли в грудной клетке. Наличие в анамнезе продолжительного курения или других расстройств, включая рецидивирующие инфекции легких, бронхит и эмфизему, застойную сердечную недостаточность или наличие острого инфаркта миокарда, помогает определить причину данного симптома. И опять, при устранении или уменьшении провоцирующей причины одышка должна облегчаться. Несколькими факторами, способствующими одышке, являются детренированность и ожирение, а также лихорадка, тахикардия или анемия. Интересно отметить, что гипервентиляция, спровоцированная тревожным состоянием, зачастую неправильно интерпретируется как одышка.

Ортопноэ указывает на тяжелый уровень одышки, при котором пациент не может лечь и должен находиться в вертикальном положении. Пароксизмальная ночная одышка обычно ассоциируется с хронической сердечной недостаточностью. Начавшись вскоре после засыпания в горизонтальном положении, она облегчается при переходе в вертикальное положение. Общий механизм — повышение давления в легочных венах вследствие патологии митрального клапана или дисфункции левого желудочка. Острый отек легких является проявлением легочной венозной гипертензии с трансудацией больших количеств жидкости в альвеолы, что провоцирует тяжелый



**Таблица 5**  
**Причины одышки**

Заболевания легких
Острые
Спонтанный пневмоторакс
Тромбоз легочной артерии
Пневмония
Обструкция дыхательных путей
Подострые
Хроническое обструктивное заболевание легких
Эмфизема
Фиброз легких
Хронический бронхит
Бронхоэктаз
Заболевания сердца
Острые
Отек легких
Недостаточность аортального/митрального клапана
Дисфункция протезированного клапана
Тромб в левом предсердии
Миксома левого предсердия
Подострые
Сердечная недостаточность
Инфаркт миокарда
Перикардальный выпот
Констриктивный перикардит
Другие причины
Интраторакальные злокачественные новообразования
Перелом ребра, травмы грудной клетки
Состояние тревоги
Гипервентиляция

кашель с отхаркиванием пенистой мокроты, иногда окрашенной кровью. «Функциональная» одышка часто возникает в состоянии покоя и ассоциируется с колющей болью в области верхушки сердца или продолжительными болями в грудной клетке.

### **Утомляемость**

Это транзиторная слабость во время физической нагрузки, которая возникает вследствие дисбаланса между метаболическими потребностями работающих скелетных мышц и существующего кровотока для доставки кислорода и удаления продуктов метаболизма мышц. Данный симптом может возникать вследствие детренированности, например при длительном постельном режиме, или быть первым проявлением анемии любой этиологии. Когда сердечный выброс снижается вследствие какой-либо причины и не может увеличиваться, сердце не может обеспечить метаболические потребности скелетных мышц во время нагрузки. Наличие обструктивных заболеваний сосудов также ограничивает кровоток к мышцам и является частой причиной слабости в конечностях и перемежающейся хромоты.

### **Сердцебиение**

Это осознание необычных сокращений сердца. Сердцебиение является очень частым симптомом и может быть как доброкачественным, так и свидетельствовать о серьезном заболевании сердца. Обычно этим термином обозначают нерегулярность сердечных сокращений. Пациент также может осознавать либо выраженную тахикардию, либо брадикардию, а также ассоциированные симптомы головокружения или даже синкопе. Как и при других кардиологических симптомах, очень важны характер возникновения, провоцирующие и способствующие факторы, а также предыдущий

**Таблица 6**  
**Другие состояния и симптомы, ассоциированные с заболеваниями сердца**

Общие симптомы инфекции — лихорадка, потливость, недомогание
Ревматическая лихорадка
Инфекционный эндокардит
Миксома предсердия
Общие проявления заболеваний соединительной ткани
Системная красная волчанка
Склеродермия
Полимйозит
Узелковый периартериит
Мышечные дистрофии
Прогрессирующая атаксия Фридрайка
Эмболические расстройства
Мозговые
Гемипарез
Преходящее/постоянное нарушение зрения
Проявления септической эмболизации в:
Коже, пальцах, ногтевых ложах, селезенке, почках, конечностях

медицинский анамнез. Причинами сердцебиения являются экстрасистолы, транзитная фибрилляция предсердий и блокады сердца. Внезапное начало или прекращение сердцебиения свидетельствуют в пользу пароксизмальной предсердной тахикардии или трепетания/фибрилляции предсердий. Ощущение выпадения сердечного сокращения свидетельствует в пользу желудочковой экстрасистолы. Умеренное возрастание частоты сердечных сокращений без видимой причины может свидетельствовать о тревожном состоянии. Необходимо снова принимать во внимание влияние других факторов, таких как лихорадка, анемия или гипертиреоз.

### **Синкопе**

Синкопе определяется как потеря сознания вследствие недостаточной перфузии головного мозга. Оно может возникать как вследствие сердечной блокады, так и в результате трепетания или фибрилляции желудочков. Синкопе после физического усилия возникает в ассоциации с аортальным стенозом, но также у больных с гипертрофической кардиомиопатией и легочной гипертензией. Дифференциальная диагностика включает обычный обморок (вазовагальный приступ) и судорожные расстройства. Полностью эта проблема рассматривается в главе 18.

### **Другие симптомы**

Другие симптомы заболеваний сердца и сосудов представлены в таблице 6. Хотя подобные ассоциации не настолько часто встречаются, такие возможности важно рассматривать. Эмболический инсульт всегда требует поиска сердечных причин, особенно таких как фибрилляция предсердий и инфекционный эндокардит, но также возникает у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Источниками эмболии могут быть левое предсердие, левый желудочек, митральный и аортальный клапаны, а также аорта и сонные артерии. Парадоксальная эмболия может возникнуть при открытом овальном окне в межпредсердной перегородке.

Системные симптомы лихорадки, озноба и тахикардии в сочетании с новым или изменившимся сердечным шумом свидетельствуют об инфекционном эндокардите, но также могут быть следствием ревматической лихорадки или миксома предсердия. Вовлечение сердца в патологический процесс может наблюдаться

при множестве системных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и склеродермию. Гематологические заболевания, при которых может поражаться сердце, — истинная полицитемия, серповидно-клеточная анемия и талассемия. Вовлечение сердца в патологический процесс часто встречается у онкологических больных в целом. Острый лейкоз, злокачественная меланома и болезнь Ходжкина являются частыми причинами симптомов со стороны сердца, как и злокачественные новообразования в грудной клетке, в частности бронхогенная карцинома и метастазы рака молочной железы. К инфильтративным заболеваниям миокарда относятся амилоидоз и гемохроматоз.

## ВЫВОДЫ

Оценка жалоб любого пациента сводится к форме расследования: «кто это сделал». Проницательный клиницист рассматривает анамнез как «первичное доказательство», а после этого ищет новые ключи — «судебные» тесты и тому подобное. Возможно, врач снова посетит «место преступления» для повторного допроса напоподобие «я не совсем понял, как умер Ваш отец. Пожалуйста, расскажите мне». Мы все полагаемся на суждения о возможности или вероятности, структурированные и не очень, интуитивные, инстинктивные или научные. Тем не менее, сбор медицинского анамнеза представляет своеобразное искусство — опыт, пришедший с обучением. Это применение настоящего «принципа неопределенности» — отсутствия точности в действиях. В то же время, с точки зрения пациента «вердикт» — это решение специфической проблемы, а «жалоба» — цель. Это также основа нашей цели как врачей — верны наши выводы или нет и эффективно ли рекомендованное нами лечение. Но это не единственный результат, к которому мы стремимся. Приведенные рассуждения должны стать базисом для непрерывного взаимодействия между доктором и больным, чтобы улучшить здоровье конкретного человека, а это является фундаментальной задачей медицинской практики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.
2. American College of Cardiology 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease. *J Amer Coll Cardiol* 1996;27:958–1047.
3. Wilde O. *The balade of Reading Gaol. The Works of Oscar Wilde. The Wordsworth Poetry Library.* Hants, Ware, UK, 1994, pp. 136–152.
4. Mayo WJ. Aphorism # 78. In: Willis FW, ed. *Aphorisms, 2nd ed.* Rochester MN, Mayo Foundation, 1990, p. 67.
5. Swartz MH. The art of interviewing. In: *Textbook of Physical Diagnosis, History and Examination, 3rd ed.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 1–81.
6. Smith LH Jr. Medicine as an art. In: *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1992, pp. 6–9.
7. Bennett JC. The social responsibilities and humanistic qualities of "the good doctor." In: *Cecil's Textbook of Medicine.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1992, pp. 2–6.
8. Li JTC. Humility and the practice of medicine. *Mayo Clin Proc* 1999;74:529–530.
9. Webster's College Dictionary. Random House, New York, 1992.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bickley LS, Szilagyi PG. *Bates' Guide to Physical Examination, 8th ed.* Lippincott, Philadelphia, 2003.
- Meador CK. *A Little Book of Doctors' Rules.* Hanley and Belfus, Philadelphia, 1992.
- Swartz MH. *Textbook of Physical Diagnosis. History and Examination, 3rd ed.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1998.
- Seidel HM, ed. *Mosby's Guide to Physical Examination, 5th ed.* Mosby, St. Louis, 2003.
- RA Gross. *Making Medical Decisions. An Approach to Clinical Decision Making.* American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Philadelphia, 1999.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- X-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности  
X-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности  
ЭКГ — электрокардиограмма

*Jonathan Abrams, MD***ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА**

Исследование сердца и циркуляторного русла имеет долгую и богатую традицию в клинической медицине. Большинство кардинальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, выявляемых при физикальном исследовании, были описаны и документированы выдающимися врачами на протяжении 19-го и в начале 20-го столетий. Впоследствии с помощью эхокардиографии и катетеризации сердца было показано, что предположительный патогенез физикальных изменений сердечно-сосудистой системы был точно описан еще до внедрения в клиническую практику современных методов визуализации. В прошлом поколения интернистов и кардиологов проходили великолепное обучение в области навыков исследования сердца. Отсутствие в прошлом современных ультразвуковых технологий, с помощью которых можно было получить «немедленные» клинические ответы, способствовало развитию у врачей умения установить физикальный диагноз сердечного заболевания. К сожалению, клинические навыки в этой области больше не получают нужного акцента в программах медицинского образования. Частично это является следствием бурного развития других направлений медицинской науки, которые должны быть включены в программу обучения студентов-медиков. Широкая доступность двухмерной эхокардиографии внесла свой несомненный вклад в «неумение» современных врачей установить физикальный диагноз сердечного заболевания, и этот феномен четко документирован в недавних опубликованных исследованиях.

В этом разделе будут изложены основные составляющие физикального исследования сердца и особое внимание будет обращено на практический подход к оценке состояния сердца и циркуляторного русла у здоровых людей и лиц с сердечной патологией. Автор предполагает, что читатель уже обладает базисными знаниями проведения исследования сердца и диагностики его структурных заболеваний. Хочется надеяться, что врачи удвоят свои усилия в применении хорошо известных составляющих исследования сердца. Вознаграждением же после этих усилий будет чувство глубокого удовлетворения после установления диагноза органического заболевания сердца при помощи лишь рук и ушей.

**Ограничения исследования сердца**

Эхокардиография (ЭхоКГ) четко продемонстрировала, что при физикальном исследовании не удастся выявить и точно охарактеризовать многие сердечно-сосудистые заболевания, даже если это делает врач-эксперт. Например, при физикальном исследовании врачи часто не диагностируют митральную и аортальную регургитацию; также часто не выявляются какие-либо нарушения у пациентов с существенно сниженной функцией ЛЖ. Таким образом, лучше всего рассматривать физикальное исследование и эхокардиографию как взаимодополняющие методы. Опытный

**Таблица 1**  
**Физикальное исследование сердца**

---

Общая оценка пациента
Общие черты, например одышка, цианоз, отеки
Специфические черты, например, необычный тип лица, отложения липидов
Артериальное давление
В горизонтальном положении, вертикальном
Давление на ногах (если подозрение на коарктацию)
Артериальный пульс
Контур, наполнение
Прекардиальные толчки
Левожелудочковый верхушечный толчок
Правожелудочковая активность
Эктопические толчки
Дрожание (громкий шум)
Сердечные тоны
Характеристики S <sub>1</sub> и S <sub>2</sub>
Имеется ли S <sub>3</sub> или S <sub>4</sub> ?
Тоны изгнания или другие тоны
Щелчок открытия митрального клапана
Сердечные шумы
Систолический
Диастолический
Непрерывный
Временная последовательность в сердечном цикле
Качество
Продолжительность
Иррадиация

---

**Таблица 2**

**Ключи к диагностике сердечно-сосудистым заболеваниям, полученные при оценке артериального давления и исследовании периферических артерий**

---

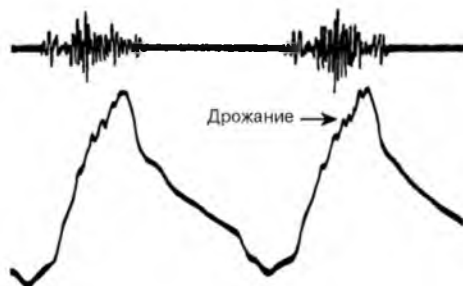
Коарктация аорты	Гипертензия на верхних конечностях; пульсовая волна возникает позже на бедренной артерии, по сравнению с плечевой
Аортальная регургитация	Широкое пульсовое давление с увеличением систолического и снижением диастолического давления Повышенное наполнение пульса, повышенная скорость нарастания пульсовой волны с выраженным ее коллапсом
Альтернирующий пульс	Изменение от удара к удару пикового давления и наполнения пульса (определяют пальпацией, а не манжетой)
Парадоксальный пульс	Чрезмерное снижение пикового систолического давления на вдохе (> 10 мм рт. ст.), аккуратно измеренное с помощью манжеты; если выраженное, можно выявить с помощью пальпации
Гипертензия	Повышенное систолическое и диастолическое давление; повышенное систолическое давление при нормальном диастолическом (изолированная систолическая гипертензия у пожилых)

---

врач на основании находок при физикальном исследовании сердца способен предсказать то, что будет выявлено при эхокардиографии. Тем не менее, когда есть подозрение на серьезное заболевание сердца, часто показано двухмерное эхо- и доплерэхокардиографическое исследование. И наоборот, при негативных результатах физикального исследования сердца и наличии нормальной электрокардиограммы в большинстве случаев эхокардиографии можно избежать.

**Исследование сердца**

Компоненты физикального исследования сердца являются стандартными (табл. 1). Как и при общем физикальном исследовании, врачей учат обследовать сердце систематически и последовательно. После общей оценки пациента прово-



**Рис. 1.** Артериальный пульс при аортальном стенозе. Обратите внимание на замедленную скорость нарастания пульсовой волны и зазубренный контур, представляющий пальпируемое дрожание или переданное дрожание. Наполнение пульса обычно также снижено.

дят оценку артериального пульса и давления, а также венозной пульсации, после чего внимательно исследуют и пальпируют прекардиальную зону. Аускультация является последним, но наиболее важным компонентом исследования сердца.

### ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОГО ПУЛЬСА

Точное определение артериального давления является частью физикального исследования сердца. Важно внимательно относиться к деталям техники измерения артериального давления. Изменения артериального давления обычно не являются компонентом структурного заболевания сердца, за исключением нескольких случаев (табл. 2). Двумя ситуациями, при которых артериальное давление может обеспечить важную информацию, являются оценка тяжести аортальной регургитации и определение парадоксального пульса.

#### Методика исследования

Врач должен быть хорошо осведомлен о нормальном наполнении и скорости нарастания артериального пульса. Так, сонная артерия является единственной артерией, которая должна использоваться для определения нарушений сердечно-сосудистой системы. Вследствие замедления передачи пульсовой волны на периферию, а также уменьшения диаметра артерии в дистальных отделах, исследование пульса на лучевой или плечевой артериях обычно имеет небольшую ценность (за исключением оценки альтернирующего пульса, парадоксального пульса и диагностики кардиогенного шока). У пациентов с гипертензией одновременная оценка пульса на плечевой и бедренной артериях помогает исключить выраженную коарктацию аорты. В случаях коарктации пик пульсовой волны на бедренной артерии будет четко следовать за пальпируемым импульсом на плечевой артерии; замедление свидетельствует о вероятной обструкции аорты.

Контур артериального пульса имеет важное значение при оценке заболевания аортального клапана. При *аортальном стенозе* характерен пульс малого наполнения, с поздним пиком или замедленной скоростью нарастания, причем часто удается пальпировать дрожание (анакротическая зазубрина, переданный шум) (см. рис. 1) Помните, что у здоровых лиц пожилого возраста сниженная податливость и повышенная жесткость артерий в типичных случаях вызывают увеличение амплитуды артериального пульса, а также пульсового давления. Это может часто маскировать

**Таблица 3**  
**Периферические или неаускультативные признаки**  
**тяжелой аортальной регургитации: терминология**

Pulsus bisferiens	Двойной или расщепленный систолический импульс, определяемый при пальпации пульса на сонной артерии
Признак Корригана	Видимая пульсация в надключичной области или в области сонных артерий
Пистолетный выстрел Траубе	Громкий систолический звук, выслушиваемый с помощью стетоскопа, легко приложенного к бедренной артерии
Клик Пальмара	Пальпируемый приток крови в систолу, вызывающий внезапное покраснение ладоней
Пульс Квинке	Преувеличенное последовательное покраснение и побледнение ногтевых лож, когда легко надавить на кончик ногтя Подобный эффект можно индуцировать, придавив слайдовое стекло к губам.
Признак Дюрозье	Шум вперед-назад, выслушиваемый над бедренной артерией, если легко надавить на артерию краем головки стетоскопа. Этот шум вызван чрезмерным возвратом кровотока в диастолу
Признак ДеМюссе	Видимая осцилляция или покачивание головы с каждым сердцебиением
Признак Гилла	Патологическое повышение систолического артериального давления на ногах, при котором давление на подколенной артерии на 40 мм рт. ст. или больше превышает таковое на плечевой артерии.
Пульс гидравлического удара	Высокоамплитудный, резко коллапсирующий пульс при аортальной регургитации. (Название пульса дано по аналогии с устройством популярной игрушки викторианской эпохи, издававшей шлепающий удар, когда ее переворачивали.)
Признак Миллера	Видимая пульсация языка

типичные нарушения, выявляемые при аортальном стенозе. Аортальная регургитация, если она значима (например 2+/4), обычно приводит к артериальному пульсу с повышенной амплитудой и скоростью нарастания, а также с коллапсирующими свойствами. При тяжелой аортальной регургитации имеется патологическая пульсация во всей артериальной системе (табл. 3). О тяжелой аортальной регургитации с высокой степенью вероятности свидетельствует выраженный (часто видимый), высокой амплитуды и хорошего наполнения пульс на сонной артерии, ассоциирующийся с широким пульсовым давлением (диастолическое артериальное давление 60 мм рт. ст.). Пульс с двойным пиком (pulsus bisferiens) часто встречается в поздних стадиях тяжелой аортальной регургитации (рис. 2).

### **Парадоксальный пульс**

Парадоксальный пульс — это превышающая норму разница систолического артериального давления в фазах вдоха и выдоха. Такое часто происходит, когда имеются значительные колебания внутригрудного давления, а также при тампонаде перикарда. *Чтобы выявить значимый парадоксальный пульс (>10 мм рт. ст.), необходимы внимательная пальпация и аускультация.* В норме между вдохом и выдохом имеется незначительное физиологическое респираторное отличие в АД, обычно при спокойном дыхании на 6–8 мм рт. ст. или меньше. Парадоксальный пульс можно выявить при тяжелой застойной сердечной недостаточности, декомпенсированном хроническом обструктивном заболевании легких, астме и иногда при выраженном ожирении.

### **Альтернирующий пульс**

При наличии тяжелой систолической дисфункции левого желудочка можно отметить изменения пиковой амплитуды артериального пульса между ударами (рис. 3).





**Рис. 2.** Pulsus bisferiens при аортальной регургитации. Обратите внимание на расщепление волны систолического пульса, которое лучше всего определять, легко нажимая пальцем на сонную артерию. Этот контур обычно ассоциируется с увеличенным наполнением пульса. Pulsus bisferiens нужно дифференцировать от переданного систолического шума или пальпируемого дрожания. Обратите внимание на ослабленные  $S_1$  и  $S_2$ . СШ — систолический шум; ДШ — диастолический шум; 2 л. меж. — второе межреберье слева.



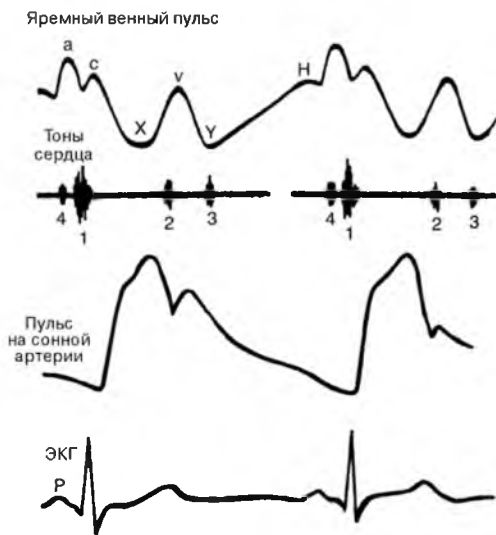
**Рис. 3.** Альтернирующий пульс. Обратите внимание, что каждый второй удар сопровождается более низким систолическим давлением. Скорость нарастания второй пульсовой волны меньше, что связано со сниженной сократительной силой в чередующихся ударах. Перемежающийся пульс является важным признаком тяжелой дисфункции левого желудочка. Его лучше всего определять на периферическом сосуде, например на лучевой артерии. Интенсивность сердечных тонов и шумов также может перемежаться.

Этот феномен можно пальпировать на плечевой или лучевой артериях. Часто он остается незамеченным и, наиболее вероятно, ассоциируется с левожелудочковым толчком и третьим тоном сердца. Рекомендуется проводить внимательную пальпацию лучевой артерии.

Определение парадоксального пульса и/или механического альтернирующего пульса — это два исключения из правил, согласно которому для анализа артериального пульса всегда нужно использовать сонные артерии. В таблице 2 представлены состояния, при которых анализ волны артериального пульса является особенно ценным.

### ОЦЕНКА ВЕННОГО ПУЛЬСА

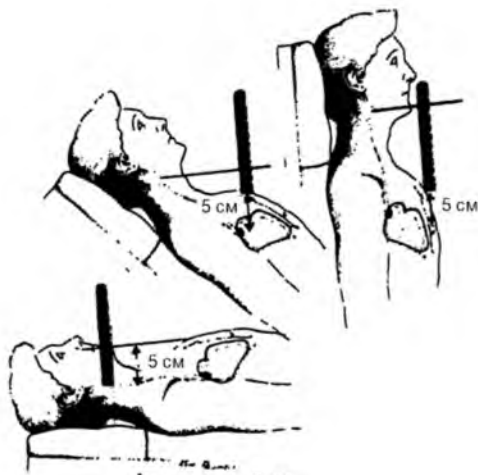
Большинство врачей очень плохо проводят исследование вен и многие с ужасом думают о предполагаемых сложностях оценки пульса на яремных венах. Сделать



**Рис. 4.** Нормальный яремный венный пульс. Обратите внимание на двухфазную венозную кривую с большой волной А, непосредственно предшествующей артериальной пульсовой волне на сонной артерии и примерно совпадающей с  $S_1$ , а также меньшую волну V, пик которой почти совпадает с  $S_2$ . Нисходящая волна X яремного пульса возникает во время систолы. Иногда она может быть довольно выраженной. Нисходящая волна Y возникает во время ранней диастолы; самая нижняя точка волны Y совпадает по времени с  $S_3$ . Волны C и H невидимы глазом, но часто регистрируются на кривых венозного пульса.

исследование пульса на яремных венах довольно простым помогают следующие ключевые моменты:

1. Волна А (вызывается сокращением правого предсердия) обычно больше и выше, чем волна V у здоровых лиц. Ожидайте в большинстве случаев визуализацию доминирующей волны А (рис. 4).
2. Состояния, при которых снижается податливость правого желудочка, такие как гипертрофия правого желудочка или легочная гипертензия, могут усилить амплитуду и выраженность волны А, особенно при наличии легочной гипертензии.
3. Определить волну А легко, если помнить, что она сразу предшествует пальпируемому артериальному пульсу на сонной артерии (то есть нужно одновременно оценивать венозный пульс и проводить пальпацию пульса на сонной артерии). И наоборот, волна V яремного венозного пульса возникает одновременно с пульсовым ударом на сонной артерии (во времени совпадает с систолой).
4. Когда волна V является доминирующей и больше, чем волна А (при отсутствии фибрилляции предсердий), вероятно, можно утверждать о наличии значимой трикуспидальной регургитации даже при отсутствии типичного для нее шума.
5. Относительно легко можно измерить среднее давление на яремной вене (рис. 5). Наиболее важно определить, в норме или повышено среднее венозное давле-



**Рис. 5.** Оценка среднего венозного давления. Правое предсердие находится приблизительно на 5 см ниже грудинного угла Льюиса при любом положении обследуемого. Таким образом, независимо от вертикального или горизонтального (на спине) положения пациента, можно измерить высоту венных пульсаций от грудинного угла; добавив 5 см к этому показателю, можно оценить реальное венозное давление. Положение грудной клетки и шеи нужно изменять, пока не удастся четко идентифицировать верхний край венозного столбика. У лиц с нормальным венозным давлением можно увидеть лишь пики волн А и V, когда пациент сидит под углом 45° или больше; шейные вены часто находятся в этом положении. Когда венозное давление патологически высокое, грудная клетка и голова должны быть подняты, чтобы точно идентифицировать истинный пик венозного столбика.

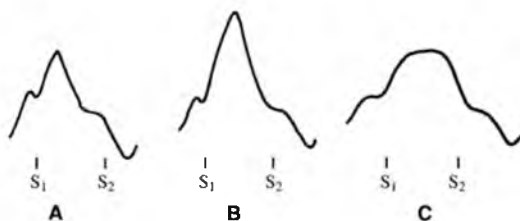
ние; количественная оценка точной степени повышения венозного давления не так важна, хотя часто также выполнима.

Доктор Гордон Эйви (Gordon Ewy) предложил использовать компрессию живота или печени, чтобы выявить латентное или пограничное повышение яремного венозного давления. Это может иметь важное значение при подозрении на состояние с объемной перегрузкой или сердечную недостаточность. Методика простая и включает постоянное надавливание рукой на верхний отдел живота в течение 60 секунд с одновременным внимательным наблюдением за пульсациями на яремной вене. Нормальной реакцией является кратковременное повышение и снижение среднего давления в яремной вене. Патологический результат теста состоит в прогрессирующем и продолжительном повышении среднего венозного давления до 1 минуты.

Помните, что нарушения венозного пульса или повышение венозного давления отражают события в правых камерах сердца. В то же время, наиболее распространенной причиной правожелудочковой недостаточности являются заболевания левых отделов сердца, особенно левожелудочковая недостаточность. *Повышенный уровень венозного давления совсем не обязательно подразумевает левожелудочковую систолическую недостаточность.* Повышение яремного венозного давления при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ может возникать при объемной перегрузке в условиях нормальной функции сердца, диастолической дисфункции ЛЖ, легочной гипертензии, выраженной трикуспидальной регургитации или изолированной

**Таблица 4**  
**Нормальный верхушечный толчок в положении на спине**

Легкий, непродолжительный толчок
Раннесистолическое движение верхушки вперед, которое оканчивается перед последней третью систолы
Локализуется в пределах 10 см от среднегрудной линии в четвертом или пятом межреберьях слева
Пальпируемая площадь толчка <math>< 2-2,5 \text{ см}^2</math> и определяется лишь в одном межреберье
Правожелудочковый толчок в норме не пальпируется
Диастолические события в норме не пальпируются
Может полностью отсутствовать у пожилых людей



**Рис. 6.** Основные варианты левожелудочкового толчка в прекардиальной области. (А) Нормальный. (В) Гипердинамический. (С) Продолжительный. Если пациент находится в положении на спине, продолжительная активность левого желудочка (толчок), определяемая во второй половине систолы, несомненно, является патологической. Некоторые эксперты считают, что пальпация продолжительного верхушечного толчка, когда пациент находится на левом боку, может иметь меньшую специфичность для выявления увеличения левого желудочка. (Адаптировано из Abrams J. Precordial palpation. In: Horwitz LD, Groves BM, eds. Signs and symptoms of cardiology. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1985.)

правожелудочковой недостаточности (cor pulmonale). Тем не менее, повышенное яремное венозное давление является одним из признаков застойной сердечной недостаточности, а у взрослых это часто обусловлено именно патологией левых отделов сердца.

## ПУЛЬСАЦИЯ В ПРЕКОРДИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

### Левый желудочек

Наиболее важным аспектом обследования и пальпации сердца является «грубое» определение наличия нормального или измененного левого желудочка. Наиболее распространенными причинами патологической TMT (точка максимального толчка — старый термин, который все еще полезен), также известной как левожелудочковый верхушечный толчок, являются гипертрофия и дилатация ЛЖ. Нормальный левожелудочковый верхушечный толчок можно пальпировать на небольшой площади (<math>< 3 \text{ см}^2</math>), он не смещен за пределы среднеключичной линии, не сохраняется в позднюю систолу и не является гипердинамическим (табл. 4, рис. 6). В положении пациента на спине пальпировать левый желудочек зачастую не удается. В таких случаях нужно попросить пациента повернуться на левый бок и поднять левую руку, что позволит оптимально оценить прекардиальную зону (рис. 7). В большинстве случаев, хотя и не всегда, в таком положении удастся пальпировать левожелудочковый толчок. Вероятность пальпировать верхушечный толчок снижается у лиц старшего возраста (>50 лет), пациентов с большой грудной клеткой, вы-

Таблица 5

**Причины пальпируемых патологических пульсаций в прекардиальной области**

Гипертрофия левого желудочка и/или дилатация
Нарушения сократимости стенки левого желудочка (фиксированные или транзиторные)
Увеличенная сила сокращения левого предсердия (пальпируемый $S_3$ )
Усиленное диастолическое быстрое наполнение (пальпируемый $S_3$ )
Движение сердца вперед вследствие тяжелой митральной регургитации
Гипертрофия правого желудочка и/или дилатация
Громкие шумы (дрожание)
Громкие сердечные тоны (нормальные и патологические)
Дилатированная или гиперкинетическая легочная артерия
Дилатированная аорта



**Рис. 7.** Пальпация верхушечного толчка, положение пациента на левом боку. Этот маневр нужно использовать у любого пациента с подозрением на заболевание левого желудочка. Пациента нужно повернуть на 45–60° на левый бок, с левой рукой, поднятой вверх.

раженной мускулатурой или ожирением, а также у женщин с большими грудными железами.

Состояния, при которых выявляется патологический верхушечный толчок, представлены в табл. 5. Третий и четвертый тоны сердца, которые иногда удается пальпировать, присутствуют намного чаще, чем полагают врачи (особенно в положении на левом боку), и представляют важные находки, свидетельствующие об изменении размера ЛЖ, его функции или податливости. При ишемической болезни сердца (ИБС) эктопический или двойной левожелудочковый толчок связан с дискинезом/акинезом после перенесенного инфаркта миокарда. Пальпирующийся патологический четвертый тон ( $S_4$ ) — важная находка при заболевании аортального клапана (предполагает наличие тяжелого аортального стеноза или регургитации), а также ИБС (свидетельствует о сниженной податливости ЛЖ).

Тщательный поиск верхушечного толчка зачастую оправдывает себя, поскольку с высокой специфичностью указывает на увеличение размера ЛЖ или его гипертрофию. Отсутствие патологического левожелудочкового толчка у худого индивида с выраженным систолическим шумом исключает значимый аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию или тяжелую митральную регургитацию.



**Рис. 8.** Пальпация прекардиальной области для определения активности правого желудочка. Используйте плотное надавливание вниз основанием ладони, в то время как пациент задерживает дыхание в конце выдоха.

### ***Правый желудочек***

Активность правого желудочка обычно не удается выявить у здоровых лиц, за исключением молодых или худых индивидов, у которых выявляется легкий парастернальный толчок. Для выявления правожелудочкового толчка важна правильная техника пальпации. Ключевым моментом является плотное надавливание в нижнем отделе парастеральной области, с удерживанием ладони в конце выдоха (рис. 8). Исследователь должен наблюдать за своей ладонью относительно ее движения вверх и вперед, что может быть довольно незаметно. У пациентов с большой грудной клеткой или хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) можно применять субкостальную пальпацию, используя два или три пальца.

*Выявление гипертрофии правого желудочка обычно подразумевает наличие у взрослого легочной гипертензии.* Тяжелая митральная регургитация может иногда вызывать феномен рикойлинга (отдачи), связанного с экспансией левого предсердия, при котором струя регургитации «толкает» сердце вперед.

### ***Пальпируемые тоны сердца***

Опытные врачи знакомы с пальпируемыми тонами сердца, которые можно почувствовать рукой или пальцами как дискретные отклонения. Таким образом, часто удается пальпировать громкие первый и второй тоны сердца и щелчок открытия митрального клапана. В положении на левом боку можно пальпаторно определить третий и четвертый тоны сердца. Например, имеются серьезные основания заподозрить митральный стеноз лишь на основании пальпаторного определения первого тона, щелчка открытия митрального клапана, диастолического дрожания на верхушке и правожелудочкового толчка.

## **ТОНЫ СЕРДЦА**

### ***Нормальные и патологические***

Формирование большинства нормальных и патологических тонов сердца определяется резкими изменениями внутрисердечного давления и последующими дви-

жениями клапанов на фоне изменений гемодинамики. Таким образом, закрытие атриовентрикулярных и полулунных клапанов ( $S_1$  и  $S_2$ ) и движение к открытию утолщенных и неподатливых створок аортального и митрального клапанов (клик или тон изгнания в аорту, щелчок открытия митрального клапана) продуцируют обычно выслушиваемые тоны сердца. Третий и четвертый тоны ( $S_3$  и  $S_4$ ) являются следствием наполнения ЛЖ, вызываемого сокращением левого предсердия ( $S_4$ ) и пассивного притока крови в ЛЖ после открытия митрального клапана ( $S_3$ ). Эти тоны низкочастотные и тупые и лучше всего выслушиваются при использовании колокола стетоскопа (легкое надавливание) в положении пациента на левом боку. И наоборот, первый и второй тоны сердца, тоны изгнания в аорту и легочную артерию, а также щелчок открытия митрального клапана являются высокочастотными и лучше всего выслушиваются при использовании диафрагмы стетоскопа (сильное надавливание).

### Первый тон сердца ( $S_1$ )

Первый тон непосредственно связан с вибрациями атриовентрикулярных клапанов и миокарда, вызванными закрытием атриовентрикулярных клапанов, и обычно имеет небольшую диагностическую ценность. Громкий  $S_1$  часто выслушивается при митральном стенозе и у лиц с коротким интервалом PR. Ослабленный  $S_1$  часто выслушивается у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка или атриовентрикулярной блокадой первой степени.

**Таблица 6**  
**Оценка второго сердечного тона ( $S_2$ ): практический подход**

Характер*	Значение
Нарушения респираторных колебаний	Замедление проводимости по правой ножке пучка Гиса (например неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса — важный ключ)
Широкое расщепление, увеличение на вдохе интервала $A_2-P_2$	Идиопатическая дилатация легочной артерии Небольшой дефект межпредсердной перегородки (необычная находка) Стеноз клапана легочной артерии
Широкое расщепление, фиксированный интервал $A_2-P_2$	Дефект межпредсердной перегородки (важный ключ) Часто является нормой у пожилых людей
Единственный $S_2$	Аортальный стеноз Умеренное замедление проводимости по левой ножке пучка Гиса Выраженная легочная гипертензия ( $A_2$ «замаскирован»)
Реверсивное или парадоксальное расщепление	Блокада левой ножки пучка Гиса (важный ключ) Систолическая дисфункция левого желудочка (важно при острой ишемии)
Патологические нарушения интенсивности	
Громкий $A_2$	Дилатированная аорта Гипертензия Тетрада Фалло
Громкий $P_2$	Легочная гипертензия (важный ключ) Дефект межпредсердной перегородки Дилатированная легочная артерия
Ослабленный $A_2$	Аортальный склероз или стеноз аортального клапана Гипотензия
Ослабленный $P_2$	Стеноз клапана легочной артерии

\*Врач должен дифференцировать снижение интенсивности всех сердечных тонов и селективное снижение громкости  $A_2$  или  $P_2$ .

### **Второй тон сердца ( $S_2$ )**

Хотя оценка респираторных смещений и интенсивности двух компонентов второго тона является постоянно подчеркиваемым аспектом аускультации, для практических целей анализ второго тона помогает при относительно небольшом числе состояний (табл. 6). Врач должен фокусировать внимание на относительной интенсивности аортального и легочного компонентов ( $A_2$ ,  $P_2$ ) и возможном наличии реверсивного или парадоксального расщепления, характеризующегося сближением на вдохе и отдалением друг от друга на выдохе двух компонентов второго тона. Парадоксальное расщепление является важным ключом к выявлению блокады левой ножки пучка Гиса или значимого аортального стеноза у пациента с систолическим шумом выброса. Громкий  $P_2$ , особенно если  $P_2$  громче чем  $A_2$  на основании или верхушке сердца, позволяет предположить наличие выраженной легочной гипертензии.

### **Третий тон сердца ( $S_3$ )**

Низкочастотный раннедиастолический третий тон сердца может встречаться в норме или свидетельствовать о тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Третий тон легче всего выслушать, если положить пациента на левый бок, после этого идентифицировать верхушечный толчок с помощью пальца и аккуратно приложить колокол стетоскопа с легким надавливанием на него (см. рис. 7).

### **Четвертый тон сердца ( $S_4$ )**

Предсердный, или четвертый тон сердца вызывается усилением позднего диастолического наполнения ЛЖ, обусловленным сокращением левого предсердия. Слышимость этого тона коррелирует с увеличением жесткости ЛЖ или снижением его податливости. Поэтому  $S_4$  является полезной находкой при гипертензии или ИБС, когда наличие этого тона свидетельствует о повышении конечно-диастолического давления в ЛЖ и/или гипертрофии ЛЖ. Четвертый (и третий) тоны сердца можно пальпировать. Четвертый тон воспринимается пальцами как *пресистолический* толчок вперед, возникающий непосредственно перед пальпируемым верхушечным толчком, и может отмечаться как двойной раннесистолический левожелудочковый толчок. Для оптимального определения путем пальпации или аускультации как  $S_3$ , так и  $S_4$  важно использовать положение пациента на левом боку (см. рис. 7).

### **Тоны изгнания**

Тоны изгнания являются высокочастотными, дискретно выслушиваемыми тонами, возникающими сразу после первого тона (рис. 9). Обычно они вызваны наличием тугих или деформированных полулунных створок, например, при двухстворчатом аортальном клапане или клапанном стенозе легочной артерии. Важно отметить, что тоны изгнания можно определить в ситуации, когда имеется дилатация большого сосуда (аорты или легочной артерии), особенно если повышено систолическое давление. Изолированный тон, или клик изгнания у пациента с наличием систолического шума выброса или без последнего может указывать на существование врожденно деформированного аортального клапана, в типичных случаях — двухстворчатого.

## **ШУМЫ СЕРДЦА**

Обычно врачи лучше информированы о сердечных шумах, чем о любом другом аспекте физического исследования сердца. Тем не менее, недавние исследования подтвердили, что навыки врачей в проведении аускультации сердца плохие и,





**Рис. 9.** Тон (клик) изгнания в аорту. Эта фонокардиограмма и кривая артериального пульса на сонной артерии демонстрируют выразительный дискретный тон изгнания в аорту, который лучше выслушивается и регистрируется на верхушке сердца, чем в его основании. Это характерно для тонов или кликов изгнания в аорту. Обратите внимание на выраженную отдаленность тона изгнания от  $S_1$ , примерно на 40–50 мс. ТИАо — тон изгнания в аорту. (Адаптировано из Shaver JA, Griff FW, Leonard JJ. Ejection sounds of left-sided origin. In: Leon DF, Shaver JA, eds. Physiologic Principles of Heart Sounds and Murmurs. American Heart Association Monograph No. 46, 1975.)

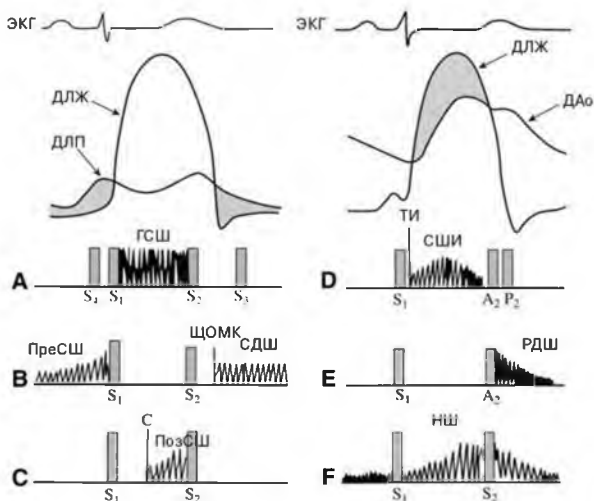
очевидно, хуже, чем в предыдущие десятилетия. Это ухудшение навыков врачей определенно объясняется широкой доступностью и использованием двухмерной эхокардиографии. Кроме этого, обучение физикальному исследованию сердца занимает все меньше времени в общей программе медицинских школ.

Шумы являются результатом турбулентности кровотока. Таким образом, наиболее распространенными являются систолические шумы, связанные с выбросом крови через аортальный и легочный клапаны в нормальном или структурно измененном сердце. Патологические полулунные клапаны часто вызывают систолические шумы изгнания, которые нужно дифференцировать от функциональных шумов (шумов кровотока). Хорошо слышимый при аускультации шум часто вызывается недостаточностью митрального или трикуспидального клапана с регургитацией крови в левое или правое предсердие. Таким образом, систолический шум может быть как нормальным, так и патологическим. С другой стороны, все диастолические шумы являются патологическими, поскольку для них нет физиологического объяснения. Как нормальный кровоток может стать достаточно турбулентным во время диастолы, чтобы вызвать шум в сердце?

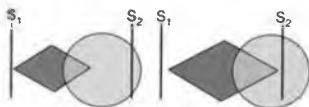
### Классификация шумов (рис. 10)

#### Систолический шум

Классический шум в сердце является систолическим шумом выброса, характеризующимся контуром типа крещендо и наличием интервала между окончанием слышимого шума и вторым тоном. Этот интервал, свободный от шума, определяет ключевое отличие от регургитантного систолического шума, при котором звук шума продолжается до  $S_2$  (голосистолический, пансистолический) (рис. 11). Провести отличие между двумя типами шума не всегда возможно даже для эксперта в сфере физикального диагноза болезней сердца. Тем не менее, подавляющее большинство



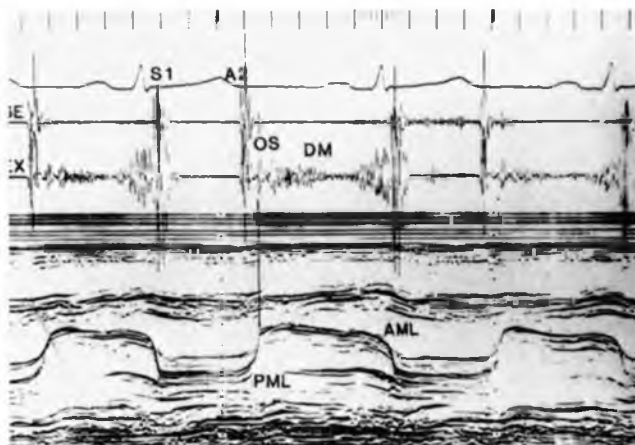
**Рис. 10.** Внутрисердечное давление и сердечные шумы при основных аномалиях сердечных клапанов. См. текст относительно обсуждения специфических шумов. ДЛЖ — давление в левом желудочке; ДЛП — давление в левом предсердии; ДАо — давление в аорте; ГСШ — голосистолический шум; ПреСШ — пресистолический шум; ЩОМК — щелчок открытия митрального клапана; СДШ — средниастиолический шум; ССК — среднесистолический клик; ПозСШ — позднесистолический шум; ТИ — тон изгнания; СШИ — систолический шум изгнания; РДШ — раннедиастолический шум; НШ — непрерывный шум. (Адаптировано из Crawford MN, O'Rourke RA. A systematic approach to the bedside differentiation of cardiac murmurs and abnormal sound. *Curr Prob Cardiol* 1979;1 : 1.)



**Рис. 11.** Значение поздней систолы для оценки систолических шумов. Чтобы определить, является ли шум по своей природе шумом изгнания или голосистолическим, важно оценить последнюю часть систолы. Слева шум с ранним пиком заканчивается перед последней третьей систолы. Это типично для функциональных шумов или для незначительного стеноза полулунных клапанов. Справа продемонстрирован продолжительный шум изгнания, пик которого приходится на позднюю часть систолы. Звуковые вибрации продолжаются до  $S_2$ , что указывает на выраженную обструкцию в выносящем тракте левого желудочка. При тяжелом стенозе полулунных клапанов вибрации могут продолжаться и позже второго тона.

систолических шумов можно правильно идентифицировать при внимательной аускультации сердца.

*Функциональные сердечные шумы*, также известные как *невинные* или *физиологические*, обычно не очень громкие (интенсивность 1–2-й степени), лучше все-



**Рис. 12.** Эхокардиографическая корреляция громкого первого тона и щелчка открытия митрального клапана при митральном стенозе. Первый тон вызван закрытием митрального клапана, он усилен и отсрочен вследствие повышения давления в левом предсердии и потери эластичности клапана. Выраженный пресистолический диастолический шум сливается с S<sub>1</sub>; это отражает усиление трансмитрального кровотока при сокращении левого предсердия. Щелчок открытия митрального клапана (OS) по времени точно совпадает с максимальной экскурсией открытия передней створки митрального клапана и вызывается напряжением створок клапана во время ранней диастолы. После щелчка открытия МК следует наполнение левого желудочка и возникающий в итоге ранне-среднедиастолический шум (DM). (Из Reddy PS, Salerni R, Shaver JA. Normal and abnormal heart sounds in cardiac diagnosis. Part II. Diastolic sound. *Curr Prog Cardiol* 1985; 10 : 1).

го выслушиваются в основании сердца или возле основания и не ассоциируются с другими аномалиями сердца. Считается, что функциональные шумы связаны с нормальной турбулентностью кровотока через полулунные клапаны. Таким образом, тревога, лихорадка, анемия, возбуждение, беременность или физическая нагрузка могут усиливать интенсивность шума. Невинные или функциональные систолические шумы часто выслушиваются у молодых лиц (дети, подростки, молодые взрослые).

### Диастолический шум

Наиболее распространенный слышимый диастолический шум — это дующий или высокочастотный декреcendo-шум аортальной регургитации (рис. 2). Этот шум бывает сложно выслушать, его нужно искать. Исследование в тихой комнате в положении пациента сидя или с наклоном вперед с задержкой дыхания в конце выдоха повышает частоту выявления таких шумов, которые могут быть довольно тихими и в типичных случаях являются высокочастотными. Поэтому неопытный или невнимательный врач часто пропускает шумы аортальной регургитации интенсивностью 1–2-й степени. Кроме того, эхокардиографическое исследование подтверждает, что незначительная или умеренная аортальная регургитация часто «немая» при аускультации.

**Таблица 7**  
**Частые причины непрерывного шума<sup>а</sup>**

---

Открытый артериальный проток
Артериовенозная фистула, врожденная или приобретенная, системная или легочная
Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы (коммуникация обычно в правое предсердие или правый желудочек)
Венозный шум (невинная находка у детей)
Аномальное отхождение коронарной артерии от легочной артерии
Коронарная артериовенозная фистула
«Маммарное суфле» беременных
Системные артериально-легочные артериальные коллатерали или бронхиальные артериальные коллатерали при врожденных дефектах
Коарктация аорты: место коарктации и/или кровотока через коллатеральный сосуд

---

<sup>а</sup>Псевдопостоянный шум свидетельствует о сочетании аортального стеноза и регургитации.

Митральный стеноз вызывает диастолический шум, который отличается от шума аортальной регургитации. Классическое «митральное громыхание» является низко-частотным, начинается после раннедиастолического щелчка открытия митрального клапана и зачастую выслушивается *лишь* на верхушке сердца в положении пациента на левом боку (рис. 12).

### **НЕПРЕРЫВНЫЕ ШУМЫ**

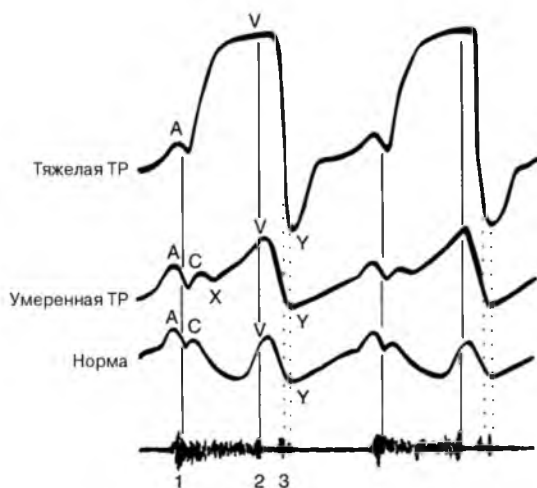
Эти необычные шумы вызываются позднесистолическим потоком крови и устойчивым кровотоком из одной камеры сердца или большого сосуда в другую камеру после завершения выброса из желудочка. Таким образом, непрерывный шум в типичных случаях выслушивается в поздней систоле и продолжается в диастолу. Эти шумы часто являются фазовыми по своей интенсивности и могут выслушиваться в местах, отдаленных от классических локализаций клапанов. В таблице 7 представлены некоторые из наиболее распространенных непрерывных шумов. Шум открытого артериального протока обычно очень громкий и грубый, с максимальной интенсивностью под левой ключицей и в области левой лопатки. Постоянный шум может симулироваться заболеванием аортального клапана с наличием его стеноза и регургитации, особенно при высокой ЧСС.

### **ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Ниже изложены важнейшие физикальные изменения при разнообразных распространенных сердечных синдромах и состояниях. Важно осознавать, что типичные или классические черты структурного заболевания сердца не всегда определяются при физикальном исследовании. Во многих ситуациях могут быть атипичные характеристики или вообще отсутствуют какие-либо специфические признаки (так называемое «немое» заболевание клапанов), что приводит к существенному диагностическому замешательству и ошибкам.

#### ***Застойная сердечная недостаточность***

Явная или декомпенсированная сердечная недостаточность является очень распространенным клиническим состоянием. Физикальное исследование сердца может подтвердить этот диагноз, заподозренный на основании анамнеза пациента. Важно отметить, что отсутствие клинических черт сердечной недостаточности при физикальном исследовании может указывать на другую причину жалоб пациента, например ХОЗЛ или пневмонию.



**Рис. 13.** Большая волна V при трикуспидальной регургитации (ТР). При увеличении выраженности рефлюкса через трикуспидальный клапан систолическая волна V становится более высокой, а также более широкой. При усилении тяжести трикуспидальной регургитации нисходящая волна X исчезает, а нисходящая волна Y прогрессивно усиливается. При тяжелой трикуспидальной регургитации систолическая волна может быть настолько доминирующей, что имитирует пульсацию сонной артерии: с каждой систолой правого желудочка будет набухать весь нижний отдел шеи.

## Общий вид

У пациента часто имеется тахипноэ и ортопноэ, а также периферические отеки на нижних конечностях. В нижних отделах легких можно выслушать влажные хрипы; притупление при перкуссии и ослабленное дыхание позволяют предполагать наличие выпота в плевральной полости.

## Яремный венный пульс

Повышение среднего венозного давления является непременным условием существования правожелудочковой недостаточности. Выраженная волна A свидетельствует о повышении давления в правом предсердии (и правом желудочке) (см. рис. 4). У пациентов с сердечной недостаточностью часто встречается трикуспидальная регургитация. Она может вызывать доминирующую систолическую волну V, которая появляется на венном пульсе одновременно с пальпируемым пульсовым ударом на сонной артерии (рис. 13). При сердечной недостаточности нередко определяется большая систолическая волна V, но врачи ее часто не выявляют.

## Прекардиальный толчок

Врач должен активно искать патологически выраженный левожелудочковый верхушечный толчок и/или толчок в парастеральной области. Ищите при физикальном исследовании признаки, подтверждающие структурное заболевание сердца и/или

его увеличение. Иногда в положении пациента на левом боку удается пальпировать третий тон ( $S_3$ ). При наличии гипертензивного сердца или ИБС причиной выраженного левожелудочкового толчка может быть гипертрофия или дилатация ЛЖ. Смещение точки максимального толчка влево свидетельствует об увеличении ЛЖ. Помните, что сердечная недостаточность может быть следствием диастолической дисфункции (жесткий левый желудочек с нормальной систолической функцией).

### Тоны сердца

Четвертый или третий тоны ( $S_4$  и  $S_3$ ) встречаются часто. Патологический третий тон ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. И наоборот,  $S_4$  (выслушиваемый или пальпируемый) свидетельствует о сниженной податливости и гипертрофии ЛЖ. Первый тон ( $S_1$ ) может быть ослаблен при сердечной недостаточности.

### Шумы

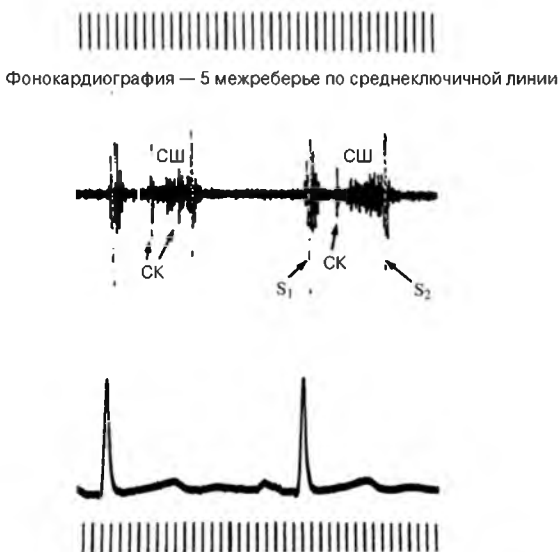
При сердечной недостаточности часто встречаются митральная и трикуспидальная регургитация, однако часто шумы регургитации четко охарактеризовать невозможно или их не слышно. Если застойная сердечная недостаточность является следствием исходного повреждения клапана, специфические черты этой структурной аномалии могут быть выраженными. Помните, что при наличии сердечной недостаточности вследствие сниженной систолической функции ЛЖ, шум выраженной аортальной регургитации, аортального стеноза или митральной регургитации может быть достаточно слабым или даже не выслушиваться, несмотря на серьезную гемодинамическую нагрузку, обусловленную повреждением клапана.

### **Ишемическая болезнь сердца**

Кроме случаев, когда имеется повреждение ЛЖ вследствие перенесенного инфаркта или эпизодов оглушения миокарда и/или гибернации, физикальное исследование сердца у пациентов с ИБС обычно ничем не отличается. Нужно искать признаки гиперхолестеринемии, такие как *arcus senilis*, кантелазма или *tendon xantomata*. У пациентов с дисфункцией ЛЖ можно выявить эктопический сердечный толчок или увеличенный верхушечный толчок. Часто выявляется четвертый тон, но эта находка не является достаточно специфичной, чтобы помочь в установлении диагноза. Можно выслушать третий тон сердца, но лишь тогда, когда имеется тяжелая дисфункция ЛЖ. У пациентов со сниженной систолической функцией часто встречается митральная регургитация; нужно искать поздний систолический шум, возникающий вследствие дисфункции папиллярной мышцы. Важно, чтобы все пациенты с ИБС обследовались в положении лежа на левом боку, поскольку таким образом легче оценить левожелудочковый толчок, а также выслушать третий и четвертый тоны сердца (см. рис. 7).

### **Митральный стеноз**

Митральный стеноз легко идентифицируется опытными врачами, но врачи без опыта его часто пропускают. Классические черты включают очень громкий первый тон, который часто можно пальпировать, раннедиастолический тон — щелчок открытия митрального клапана, а также акцент второго тона на легочной артерии. Типичный шум митрального стеноза — это средне-позднедиастолическое низкочастотное «громоухание», которое лучше всего (или исключительно) выслушивается на верхушке левого желудочка в положении пациента лежа на левом боку (рис. 10). Часто при пальпации выявляется правожелудочковый толчок; при чистом митраль-



**Рис. 14.** Классический позднесистолический шум при пролапсе митрального клапана. Обратите внимание на конфигурацию крещендо этого шума, который начинается всередине систолы и следует после первого систолического клика. Частотные характеристики этого шума обычно относительно чистые. СШ — систолический шум; СК — систолический клик. (Адаптировано из Delman A.J., Stein E. Dynamic cardiac auscultation and phonocardiography. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979.)

ном стенозе левожелудочковый верхушечный толчок не является патологическим и может вообще не пальпироваться. Сосуществующая митральная регургитация может усложнять аускультацию, обычно вызывая шум на верхушке, который в типичных случаях является голосистолическим. Многие врачи встречаются со сложностями при оценке временной последовательности акустических событий при митральном стенозе, путая систолу с диастолой.

### **Митральная регургитация**

Эта патология встречается повсеместно и может проявляться во многих формах. При длительно протекающей тяжелой митральной регургитации дилатируется ЛЖ. Таким образом, важно проводить внимательную оценку верхушечного толчка для выявления его патологического расширения, пальпировать третий тон или систолическое дрожание на верхушке. При хронической тяжелой митральной регургитации часто выявляется правожелудочковый толчок. Шум митральной регургитации в типичных случаях является голосистолическим и выслушивается на верхушке, однако картину могут спутать варианты классического шума. Миксоматозный пролапс митральных створок может вызвать средне-позднесистолический шум с иррадиацией в аортальную зону, если имеется селективный пролапс задней митральной створки. Интенсивность шума митральной регургитации может колебаться, особенно при наличии дисфункции ЛЖ; если митральная регургитация

вторична к заболеванию ЛЖ, шум становится самым громким в период декомпенсации сердечной недостаточности. И наоборот, шумы органической митральной регургитации обычно самые громкие после того, как сердечную недостаточность эффективно пролечили, и функция ЛЖ улучшилась.

### **Пролапс митрального клапана**

Кардинальные признаки пролапса митрального клапана включают средне-позднесистолический шум и один или больше средне-позднесистолических кликов (щелчков) (рис. 14). Последние имеются не всегда, причем могут появляться и исчезать периодически. Щелчки часто запутывают неопытных врачей; они могут выслушиваться «возле самого уха», иметь высокочастотные характеристики и звучать так, словно это внесердечные явления. В типичных случаях систолический шум начинается довольно поздно после первого тона и может колебаться по длительности и интенсивности, особенно при выполнении специальных проб, изменяющих объем ЛЖ или системную резистентность (например, резкое изменение горизонтального положения в вертикальное, приседание на корточки, маневр Вальсальвы, длительное энергичное сжимание кулаков).

### ***Аортальный стеноз***

Классические признаки клапанного аортального стеноза включают снижение наполнения и медленное нарастание пульса на сонной артерии (рис. 1); левожелудочковый толчок; пальпируемый четвертый тон; пальпируемое систолическое дрожание в основании сердца; а также громкий и зачастую грубый систолический шум в зоне аорты, иррадиирующий в шею. Шум аортального стеноза часто имеет более высокую частоту и чистое звучание на верхушке сердца (где его часто путают с митральной регургитацией). Ключевым моментом является продолжительность шума; функциональные шумы и шумы, возникающие при склерозе аорты, являясь не очень продолжительными, и пик шума не наблюдается поздно; шумы средней тяжести или тяжелого аортального стеноза в типичных случаях занимают большую часть систолы, и их пиковая интенсивность достигается позже. Эти шумы могут быть довольно грубыми и урчащими, выслушиваются над правой ключицей и обычно иррадиируют в сонные артерии.

### **Гипертрофическая кардиомиопатия**

У этих пациентов чрезвычайно выраженный левожелудочковый толчок, очень громкий и обычно пальпируемый четвертый тон, а также громкий и продолжительный систолический шум, который лучше всего выслушивается слева от грудины и на верхушке. Шум в классических случаях изменяется при изменении положения тела, выполнении пробы Вальсальвы или после экстрасистолического (преждевременного) сокращения желудочка. Шум часто имеет характеристики митральной регургитации и аортального стеноза. Подъемы пульсовой волны на сонной артерии быстрые и не затяжные. Опытные врачи должны уметь отличать клапанный аортальный стеноз от гипертрофической кардиомиопатии.

### ***Аортальная регургитация***

Первым ключом к распознаванию выраженной аортальной регургитации является патологический пульс на сонной артерии, характеризующийся очень хорошим наполнением, высокой амплитудой пульсовой волны, часто с двойным или бифазическим контуром (рис. 2). Признаки увеличения ЛЖ свидетельствуют о выражен-



ной регургитации. Плохим прогностическим признаком является третий тон сердца. Довольно часто выслушивается четвертый тон сердца. Типичной находкой при аортальной регургитации является высокочастотный, дующий, диастолический шум типа декрещендо, начинающийся сразу после второго тона. Повреждение аортального клапана или расширение корня аорты редко вызывают громкий диастолический шум.

Необходимо очень тщательно подходить к исследованию, чтобы выслушать нередко очень слабый шум аортальной регургитации. Оптимальное положение пациента для аускультации — сидя, при этом наклониться вперед и задержать дыхание в конце выдоха. Часто выявляется сопутствующий систолический шум на аорте.

### РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Roidan C, Abrams J. Evaluation of the Patient with Heart Disease: Integrating the Physical Exam and Echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

Abrams J. Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis. Butterworth Heinemann, Boston, 2001.

Otto C. Valvular Heart Disease, W B. Saunders, Philadelphia, 1999.

Don, Michael A. Auscultation of the Heart. A Cardiophonetic Approach, McGraw-Hill, New York, 1998.

Criley J. Beyond Heart Sounds, vol. 1 (CD-ROM). Armus (www.armus.com), 2000.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЭхоКГ	— эхокардиография
ТМТ	— точка максимального толчка
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ХОЗЛ	— хроническое обструктивное заболевание легких
АВ	— атриовентрикулярный
ЛЖ	— левый желудочек
ЧСС	— частота сердечных сокращений



# 8

## Электрокардиография

*Tara L. DiMino, MD, Alexander Ivanov, MD,  
James F. Burke, MD, Peter R. Kowey, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрирует изменения потенциала в электрическом поле, которое формируется в сердце. Хотя этот метод позволяет регистрировать только *электрические* процессы в сердце, он может использоваться для выявления различных метаболических, гемодинамических и структурных изменений. Электрокардиография рассматривается как золотой стандарт в диагностике аритмий (см. раздел 17). В этой главе преимущественно рассматриваются неаритмические изменения ЭКГ. Используемые сокращения и аббревиатуры приведены в таблице 1.

### ОТВЕДЕНИЯ ЭКГ

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях традиционно включает записи, полученные в биполярных отведениях от конечностей (I, II и III), униполярных отведениях от конечностей (aVR, aVL и aVF) и обычно шести униполярных грудных, или прекардиальных отведениях (от V<sub>1</sub> до V<sub>6</sub>). *Биполярные отведения от конечностей* I, II и III регистрируют различия потенциала соответственно между правой рукой и левой рукой, правой рукой и левой ногой, левой рукой и левой ногой. Ось биполярного отведения является воображаемым вектором, направленным от отрицательного электрода к положительному (рис. 1). Для регистрации *униполярных отведений от конечностей* упомянутые выше три конечности соединяют с центральным терминалом, рассматриваемым как индифферентный электрод. Затем «исследующий» электрод (обозначаемый как позитивный) можно поместить на одну из трех конечностей для регистрации потенциалов, переданных именно на эту конечность. Буква V указывает на униполярное отведение. Буквами R, L и F обозначают соответственно правую руку, левую руку и левую ногу. Буква «a» указывает на то, что потенциальное различие было электрически усилено (1). Ось униполярного отведения является воображаемым вектором, направленным от индифферентного электрода до исследующего (позитивного) электрода.

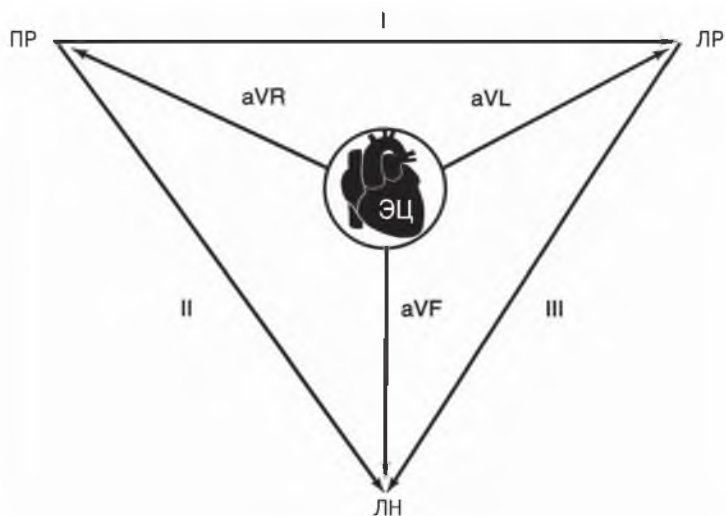
Сочетание биполярных и униполярных электродов позволяет полностью оценить электрическую картину сердца во фронтальной плоскости. Поскольку сердце находится в центре, образуется круг, который можно условно разделить шестью воображаемыми векторами. Благодаря своему расположению эти вектора дают возможность точно определять электрическую ось сердца. Указанная информация помогает в диагностике многих состояний, таких как блокады ножек пучка Гиса, неправильное размещение электродов, сдвиги оси сердца (рис. 2).

В таблице 2 описано размещение прекардиальных отведений ЭКГ, а на рисунке 3 — их оси. Когда исследующий электрод находится на груди, он записывает потенциалы именно с этого места грудной стенки. В типичных случаях отведения от

конечностей регистрируют электрические силы в анатомической фронтальной плоскости, а прекардиальные отведения — в горизонтальной плоскости. Поэтому, при рассмотрении в целом, ЭКГ представляет собой электрическую карту, части которой соответствуют определенным областям сердца. Например, отведения от нижних конечностей (II, III и aVF) преимущественно регистрируют электрическую активность от нижней стенки сердца, что обусловлено их приближенностью к этой стенке.

**Таблица 1**  
**Сокращения и аббревиатуры**

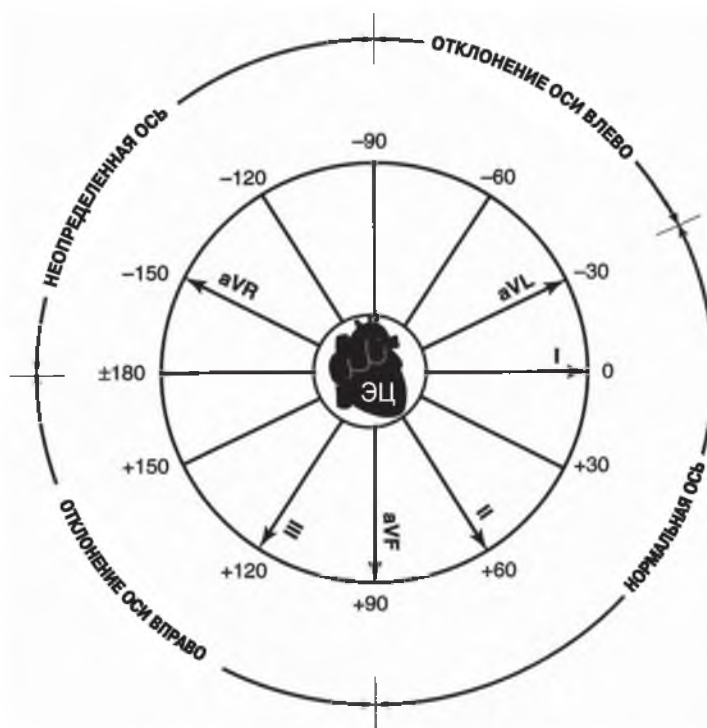
АДПЖ	Аритмогенная дисплазия правого желудочка	ЛЖ	Левый желудочек
АВ	Атриовентрикулярный	ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
уд./мин.	Ударов в минуту	ИМ	Инфаркт миокарда
ИБС	Ишемическая болезнь сердца	мм	Миллиметр
см	Сантиметр	мВ	Милливольт
ЦНС	Центральная нервная система	БПНПГ	Блокада правой ножки пучка Гиса
ХОЗЛ	Хроническое обструктивное заболевание легких	ПЖ	Правый желудочек
ЭКГ	Электрокардиограмма	ГПЖ	Гипертрофия правого желудочка
МРП	Межреберный промежуток	QTc	Корригированный интервал QT
БПВ	Блокада передней ветви	СА	Синоатриальный
ЛНПГ	Левая ножка пучка Гиса	с	Секунд
БЛНПГ	Блокада левой ножки пучка Гиса	ЖТ	Желудочковая тахикардия
БЗВ	Блокада задней ветви	ВПУ	Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром
		ЧСС	Частота сердечных сокращений



**Рис. 1.** Отведения во фронтальной плоскости. Отведения I, II и III формируются при соединении соответственно правой руки (ПР) с левой рукой (ЛР), правой руки с левой ногой (ЛН) и ЛР с ЛН. Стрелками указаны оси этих отведений по отношению к электрическому центру (ЭЦ) сердца. Индифферентный электрод униполярной системы получают при соединении ПР, ЛР и ЛН в центральный терминал.

### ФОРМИРОВАНИЕ КРИВОЙ ЭКГ

Для рассмотрения электрической активности сердца как органа следует понимать его функцию на уровне клетки (рис. 4). В состоянии отдыха, или поляризации, мышечное волокно положительно заряжено снаружи и отрицательно — изнутри. Поэтому отсутствует разница потенциалов вдоль однородно заряженной поверхности



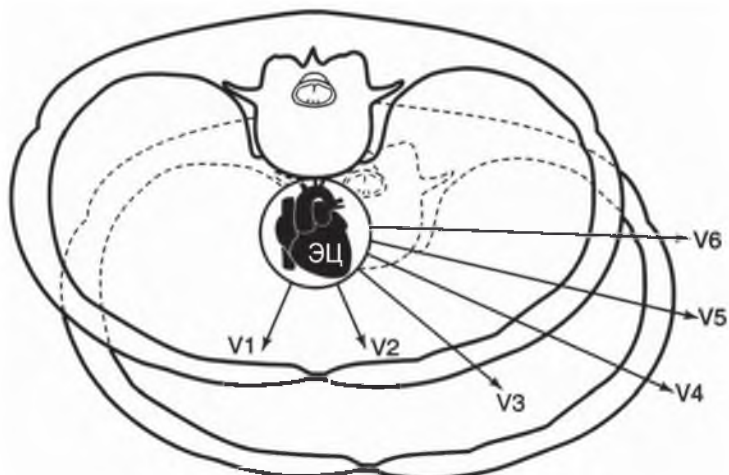
**Рис. 2.** Шестиосевая референтная система во фронтальной плоскости. Это соответствует отведениям от конечностей, оси которых пересекаются в электрическом центре (ЭЦ) сердца. (Модифицировано из источников 1 и 11.)

**Таблица 2**  
**Размещение прекардиальных отведений**

Название	Отведения	Размещение
Септальные	$V_1-V_2$	$V_1$ — четвертый межреберный промежуток (МРП) справа от грудины. $V_2$ — четвертый МРП слева от грудины
Передние (переходные или средне-прекардиальные)	$V_3-V_4$	$V_3$ — посередине между $V_2$ и $V_4$ . $V_4$ — в пятом МРП по среднеключичной линии
Латеральные	$V_5-V_6$	$V_5$ — по передней аксиллярной линии на том же уровне по горизонтали, что и $V_4$ (но не обязательно в том же МРП). $V_6$ — по средней аксиллярной линии на уровне $V_4$
Правосторонние	$V_1, V_2, V_3R, V_4R, V_5R, V_6R$	Аналогично стандартным прекардиальным отведениям, но с правой стороны грудной клетки

В зависимости от анатомического положения сердца в грудной клетке эти отведения могут различаться в отношении представляемой области. Например, отведения  $V_3$  и  $V_4$  могут также представлять потенциалы от перегородки в вертикально ориентированном сердце.

мышечного волокна в состоянии покоя. Электрическая активация в любом месте волокна приводит к деполяризации. Деполяризация обуславливает сдвиг заряда, приводящий к отрицательному заряду вне деполяризованного участка мембраны. При распространении волны деполяризации возникает разница потенциалов между уже деполяризованными (отрицательными) и по-прежнему поляризованными (положительными или в покое) участками мембраны. Электрический ток направлен от отрицательно заряженных (деполяризованных) участков мембраны к положительно заряженным. Этот ток можно представить как диполь, или вектор.

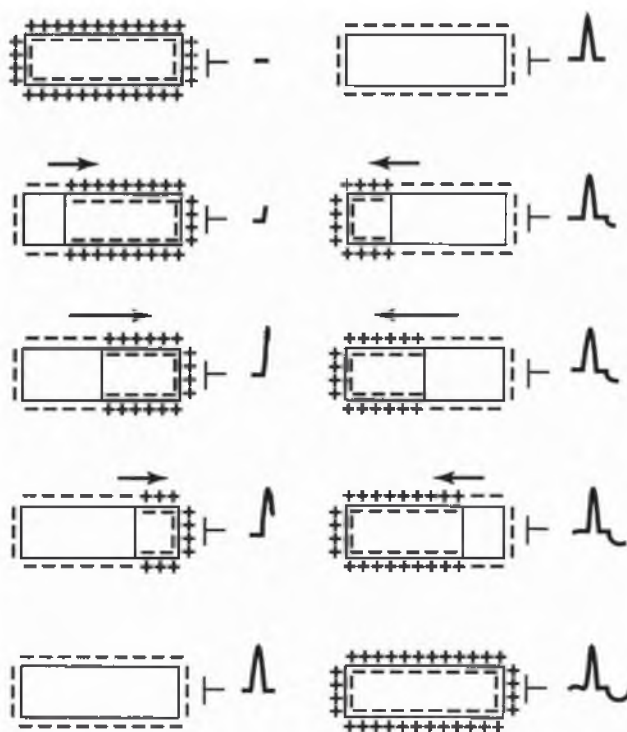


**Рис. 3.** Оси горизонтальных отведений. Стрелками указаны оси униполярных отведений. Индифферентный электрод получают путем соединения прекардиальных поверхностных отведений с центральным терминалом. Поскольку прекардиальные отведения помещаются на различных уровнях по отношению к электрическому центру (ЭЦ) сердца, эти отведения также записывают некоторые фронтальные векторы в дополнение к горизонтальным.

Вектор движется от места возбуждения вдоль мышечного волокна, отражая постоянные изменения электрической активности волокна (1). Амплитуда вектора прямо пропорциональна количеству деполяризованных мышечных волокон. Степень выраженности и направленность этих изменений можно зарегистрировать как положительные или отрицательные отклонения кривой ЭКГ от базисной линии. Положительное отклонение ЭКГ регистрируют в том случае, если вектор, направленный от отрицательного к положительному полюсу мышечного волокна, указывает на то же направление, что и ось регистрирующего отведения. Отрицательное отклонение регистрируют при направленности вектора, *противоположной* к оси регистрирующего отведения. Какое-либо отклонение отсутствует, если вектор перпендикулярен к оси отведения. Величина отклонения в любой момент времени зависит от силы источника электрического тока, расстояния от этого источника, а также косинуса угла между вектором и осью регистрирующего отведения (1).

Реполяризация восстанавливает мышечные клетки до состояния покоя: отрицательный внутриклеточный и положительный внеклеточный заряд. «Волна позитивности» движется в том же направлении, что и оригинальная волна деполяризации. В то же время она имеет противоположный вектор потенциала по отношению к регистрирующему отведению. Это происходит потому, что положительные потенциалы, сформированные вне мембраны во время реполяризации, распространяются от места *начальной* деполяризации в направлении все еще деполяризованной части мембраны (см. рис. 4). Поэтому общая площадь отклонений, связанных с реполяризацией, равна площади деполяризации (1).

В интактных желудочках длительность субэндокардиального потенциала действия обычно превышает таковую субэпикардиального потенциала. Поэтому реполяризация проходит от субэпикарда к субэндокарду, в противоположном к деполяризации направлении. Другими словами, поскольку субэпикард имеет более короткий потенциал действия, он готов к реполяризации *раньше, чем* субэндокард. Следовательно, направленность вектора реполяризации более или менее совпада-



**Рис. 4.** Потенциал, сформированный во время деполяризации (вертикальная последовательность слева) и реполяризации (вертикальная последовательность справа), зарегистрированный с помощью исследующего электрода, расположенного в одном конце мышечного волокна (модифицировано из источника 1).

ет с вектором деполяризации. В связи с этим отклонения ЭКГ, связанные с деполяризацией и реполяризацией (представленные соответственно комплексом QRS и зубцом Т), имеют ту же полярность, несмотря на неодинаковые формы и площади под кривой. Далее, поскольку интактное сердце содержит не одно мышечное волокно, суммарная кривая ЭКГ отражает вклад всех таких частей миокарда (1).

В предсердии с тонкими стенками длительность потенциала действия субэндокарда и субэпикарда одинакова, поэтому отклонения кривой ЭКГ, соответствующие деполяризации и реполяризации, имеют противоположную полярность. Отклонение деполяризации предсердий называют зубцом Р. Волна реполяризации предсердий обычно спрятана внутри большого комплекса QRS деполяризации желудочков.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСИ СЕРДЦА

Амплитуда отклонений кривой ЭКГ, измеренная условно в мВ, зависит от силы электрического источника, а также угла между осью электрического вектора и осью регистрирующего отведения. Это означает, что камера сердца с наибольшим вкладом в образование электрического сигнала продуцирует наибольшее отклонение кривой, особенно если регистрирующее отведение находится очень близко к этой камере. Отведение, ось которого параллельна электрическому вектору сердца, регистрирует наибольшее отклонение кривой ЭКГ. Как проиллюстрировано на рисунке 2, примерная пространственная ориентация осей отведений известна. Поэтому путем сравнения

амплитуды отклонений кривой ЭКГ в разных отведениях можно сделать вывод о направленности и амплитуде электрического вектора в любой момент времени.

Суммирование *немедленных* векторов деполяризации или реполяризации предсердий или желудочков в каждый определенный момент времени отражается отклонениями кривой ЭКГ, такими как зубцы Р, комплексы QRS и зубцы Т (см. “Формирование кривой ЭКГ”). Направленность *среднего* вектора этих отклонений называют их *осью*. Ось каждого зубца ЭКГ легко рассчитать, и ее можно использовать в повседневной практике для оценки относительного электрического вклада предсердий или желудочков в процессы деполяризации или реполяризации. Относительный вклад камер в электрические процессы в сердце часто изменяется при наличии патологии этих камер либо метаболических, анатомических и гемодинамических нарушений.

Ось зубца Р, комплекса QRS и зубца Т вычисляют с помощью шестиосевой системы отведений во фронтальной плоскости (см. рис. 2). Для вычисления электрической оси часто используют два правила. Во-первых, ось отклонения кривой ЭКГ перпендикулярна к оси отведения, в котором алгебраическая сумма зубцов равна нулю (*изоэлектрические* комплексы). Во-вторых, ось параллельна и имеет то же направление, что и ось отведения с наибольшим положительным отклонением кривой. Сочетание этих правил улучшает точность определения оси.

Для определения оси *площадь* отклонения является более важной, чем *амплитуда*. Нормальная ось комплекса QRS во фронтальной плоскости находится в диапазоне от  $-30$  до  $+90$  градусов. Когда амплитуда зубца R равна зубцу S во всех трех биполярных отведениях от конечностей, ось комплекса QRS рассматривается как неопределенная. Эта связь обеспечивает информативность ЭКГ в различных клинических ситуациях.

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ РЕГИСТРАЦИИ ЭКГ

Наиболее часто амплитуду отклонений ЭКГ описывают в мм. Когда регистрируемые в отведениях потенциалы записывают на бумаге, вертикальное отклонение на 10 мм обычно соответствует разнице потенциала 1 мВ, если не указано иначе.

## ИЗМЕРЕНИЕ ЧАСТОТЫ СОКРАЩЕНИЙ СЕРДЦА

Для определения частоты сокращений сердца (ЧСС) используют несколько правил. Первое строится на предположении, что расстояние между двумя толстыми линиями на ленте ЭКГ равно 0,5 см, а стандартная скорость продвижения ленты составляет 2,5 см/с. Если расстояние между двумя последовательными зубцами R на ленте составляет 0,5 см (две толстые линии), ЧСС составляет 300 в 1 минуту. При расстоянии 1 см ЧСС равна 150 в 1 минуту; 1,5 см — 100 в 1 минуту; 2 см — 75 в 1 минуту; 2,5 см — 60 в 1 минуту; 3 см — 50 в 1 минуту; 3,5 см — 43 в 1 минуту; 5 см — 30 в 1 минуту.

Указанный метод является неточным при нерегулярном ритме сердца. Для оценки ЧСС при нерегулярном ритме можно измерить число комплексов QRS между отметками 3 с (расстояние между ними составляет 7,5 см) и умножить его на 20. Этот метод неточен при медленных ритмах сердца.

## ЗУБЕЦ Р

### *Нормальный зубец Р*

Деполяризация предсердий начинается в пределах синоатриального узла в субэндокарде. Она распространяется в правое предсердие, затем — в межпредсерд-



**Таблица 3**  
**Критерии нормального зубца Р**

	<i>Нормальный зубец Р</i>	<i>Аномалия правого предсердия</i>	<i>Аномалия левого предсердия</i>
Длительность (с)	0,08–0,11	0,08–0,11	$\geq 0,12$ в отведениях II, III, aVF (морфология с зазубриной), отрицательное отклонение в отведении $V_1 > 1$ мм и $\geq 0,04$ с
Ось (градусов)	0–75	$> +75$ (отклонение оси вправо)	—
Амплитуда (мм)	—	$> 2,5$ мм в отведениях II, III, aVF; $> 1,5$ мм положительная фаза в отведении $V_1$ или $V_2$	Отрицательная фаза в отведении $V_1 \geq 1$ мм и $\geq 0,04$ с

ную перегородку и левое предсердие. В связи с этим средний вектор нормальной деполяризации предсердий направлен влево и вниз, продуцируя позитивное отклонение ЭКГ в отведениях с подобной осью (таких как I или II). Вектор деполяризации предсердий, противоположный вектору деполяризации, продуцирует отклонение ЭКГ в противоположном направлении (см. «Формирование кривой ЭКГ»). Этот маленький зубец можно иногда наблюдать после зубца Р при удлинненном интервале PR, когда он не скрыт в комплексе QRS. В таблице 3 приведены критерии нормального зубца Р.

### ***Аномалия/увеличение правого предсердия***

К аномалиям правого предсердия относят его гипертрофию, дилатацию или первичные нарушения внутрисердечной проводимости (см. табл. 3). В этой ситуации электрические силы в правом предсердии, размещенном спереди, справа и снизу от левого предсердия, доминируют по сравнению с таковыми от левого предсердия.

### ***Аномалия/увеличение левого предсердия***

К аномалиям левого предсердия относят его гипертрофию, дилатацию или первичные нарушения внутрисердечной проводимости (см. табл. 3). В этой ситуации электрические силы в левом предсердии, размещенном сзади, слева и чуть сверху, доминируют по сравнению с таковыми от правого предсердия. Если одновременно появляются признаки аномалий обоих предсердий, можно заподозрить *биатриальную* патологию.

## **НОРМАЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ PR**

Нормальный интервал PR отражает период времени от начала активации предсердий до начала активации желудочков. В это время импульс проходит от синоатриального узла через предсердия, атриовентрикулярный (АВ) узел и систему Гиса-Пуркинье к миокарду желудочков. Нормальная продолжительность интервала PR составляет от 0,12 до 0,20 с. Продолжительность PR увеличивается при более медленных ритмах сердца и с возрастом. Она укорачивается при наличии преждевременного возбуждения и при определенных патологических состояниях.

## **КОМПЛЕКС QRS**

### ***Нормальный QRS***

Возбуждение желудочков преимущественно начинается в средней трети межжелудочковой перегородки слева. С этого места начальная волна деполяризации

**Таблица 4**  
**Критерии нормального комплекса QRS<sup>a</sup>**

- |  |
|--|
| 1. Продолжительность 0,06–0,10 с               |
| 2. Ось от $-30^\circ$ до примерно $+100^\circ$ |
| 3. Переходная зона между $V_2$ и $V_4$         |

<sup>a</sup>Переходная зона — прекардиальное отведение, имеющее одинаковые позитивные и негативные отклонения.

распространяется к правой стороне перегородки. Малый результирующий вектор, направленный вправо, вперед и вверх либо вниз, образует начальное отклонение комплекса QRS. Далее импульс распространяется на верхушку и свободные стенки обоих желудочков от эндокарда к эпикарду. Ввиду большей массы левого желудочка (ЛЖ) результирующий средний вектор направлен влево и вниз. Этот вектор образует наибольшее отклонение комплекса QRS. Наконец, волна деполяризации приходит к заднебазальной стенке ЛЖ и заднебазальной части перегородки. Малый результирующий вектор направлен кзади и вверх, образуя наиболее поздний компонент комплекса QRS (2). Критерии нормального комплекса QRS приведены в таблице 4.

### **Низкий вольтаж**

Амплитуда всего комплекса QRS (сумма R и S) менее 5 мм во всех отведениях от конечностей и менее 10 мм во всех прекардиальных отведениях характеризуется как низковольтажная ЭКГ. Это нарушение может ассоциироваться с хроническим заболеванием легких, плевральным выпотом, потерей участков мышцы сердца вследствие множественных инфарктов миокарда, кардиомиопатией, перикардиальным выпотом, микседемой и ожирением.

### **Отклонение оси**

У пациентов с отклонением оси сердца влево ось комплекса QRS составляет от  $-30$  до  $-90$  градусов. Распространенными причинами отклонения оси сердца влево являются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), блокада передней ветви (БПВ) левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) и инфаркт миокарда (ИМ) нижней стенки (когда доминируют электрические силы, направленные вверх и влево). У пациентов с отклонением оси сердца вправо ось комплекса QRS составляет от  $+90$  до  $+180$  градусов. Распространенными причинами отклонения оси вправо являются гипертрофия правого желудочка (ГПЖ), вертикально ориентированное сердце, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и ИМ боковой стенки.

### **Прогрессирование зубца R**

Понятия прогрессирования и перехода зубца R относятся к типу комплексов QRS в прекардиальных отведениях ( $V_1$ – $V_6$ ). При правильном наложении электродов амплитуда зубцов R в нормальном сердце должна увеличиваться, а амплитуда зубцов S — уменьшаться, если смотреть от  $V_1$  до  $V_6$ . Переходная зона, определяемая как отведение, в котором положительное отклонение зубца R равно отрицательному зубцу S, должна обычно находиться между отведениями  $V_2$  и  $V_4$ .

При раннем прогрессировании зубца R имеется смещение переходной зоны вправо от  $V_2$  (ротация сердца против часовой стрелки, если смотреть со стороны верхушки). Зубец R больше, чем S в отведении  $V_2$  и, возможно, в отведении  $V_1$ . Дифференциальная диагностика раннего прогрессирования зубца R включает неправильное наложение электродов, вариант нормы, ГПЖ и ИМ задней стенки. Такая особенность может также наблюдаться при некоторых врожденных аномалиях и

Таблица 5А

**Система баллов Ромхилт-Эстес для диагностики гипертрофии левого желудочка**

1. R или S в любом отведении от конечностей $\geq 2$ мВ (20 мм) или S в отведении $V_1$ или $V_2$ , или R в отведении $V_5$ или $V_6 > 3$ мВ (30 мм)	3 балла <sup>a</sup>
2. Перегрузка левого желудочка: сегмент ST или зубец T в направлении, противоположном комплексу QRS без дигиталиса с дигиталисом	3 балла 1 балл 3 балла
3. Увеличение левого предсердия: терминальная отрицательная фаза зубца P в отведении $V_1$ глубиной $\geq 1$ мм и длительностью $\geq 0,04$ с	2 балла
4. Отклонение оси влево $\geq -30^\circ$ ?	1 балл
5. Длительность комплекса QRS $\geq 0,09$ с	1 балл
6. Внутреннее отклонение в отведении $V_5$ или $V_6 > 0,05$ с	1 балл
<b>ВСЕГО</b>	<b>13 баллов</b>

<sup>a</sup>Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — 5 баллов, возможная ГЛЖ — 4 балла. (Воспроизведено с разрешения из источника 11.)

Таблица 5В

**Критерии Соколова-Лайона для диагностики гипертрофии левого желудочка**

Зубец S в отведении  $V_1$  + зубец R в отведении  $V_5$  или  $V_6 > 35$  мм  
или  
зубец R в отведении  $V_5$  или  $V_6 > 26$  мм

Воспроизведено с разрешения из источника 11.

Таблица 5С

**Вольтажные критерии Корнелла для диагностики гипертрофии левого желудочка**

Женщины    Зубец R в отведении aVL + зубец S в отведении  $V_3 > 20$  мм  
Мужчины    Зубец R в отведении aVL + зубец S в отведении  $V_3 > 28$  мм

Воспроизведено с разрешения из источника 11.

деформациях, таких как декстрокardia. При *позднем, или недостаточном прогрессировании* зубца R переходная зона смещается влево от отведения  $V_4$  (ротация по часовой стрелке). В этом случае следует проводить дифференциацию с неправильным наложением электродов, мягкой ГПЖ (как при ХОЗЛ), блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), БПВ ЛНПГ, ГЛЖ и передне-перегородочным ИМ.

**Гипертрофия левого желудочка**

При увеличении массы ЛЖ увеличиваются электрические силы, направленные влево и кзади. Задержка окончания деполяризации от субэндокарда к субэпикарду может приводить к началу реполяризации в субэндокарде вместо субэпикарда. Вследствие этого формируется реверсия потоков реполяризации, что приводит к инверсии зубцов T и иногда комплексов QRS (см. табл. 5А, 5В, 5С, в которых приведены распространенные критерии ГЛЖ) (3, 4).

У лиц в возрасте моложе 30 лет, когда ГЛЖ сопровождается БЛНПГ или блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), обычные вольтажные критерии диагностики ГЛЖ не применимы. Однако исследование этой и других ситуаций позволило сформулировать некоторые применимые критерии установления точного диагноза. Например, показатель суммы S в отведении  $V_2$  и зубца R в отведении  $V_6$  более 45 мм обладает чувствительностью 86% и специфичностью 100% для диагностики ГЛЖ при БЛНПГ (3).

**Таблица 5D**  
**Другие критерии гипертрофии левого желудочка**

- 
1. Амплитуда зубца R в отведении aVL >11 мм
  2. Амплитуда зубца R в отведении I > 13 мм (чувствительность 0–25%)
  3. Амплитуда зубца Q или QS в отведении aVR >14 мм
  4. Амплитуда зубца R в отведении aVF >20 мм
  5. Сумма зубца R в отведении I и зубца S в отведении III >25 мм
  6. Сумма зубца R в отведении V<sub>5</sub> или V<sub>6</sub> и зубца S в отведении V<sub>1</sub> >35 мм (чувствительность 6–67%)
  7. Амплитуда зубца R в отведении V<sub>5</sub> или V<sub>6</sub> >26 мм (чувствительность 2–44%)
  8. Сумма максимального зубца R и наиболее глубокого зубца S в прекардиальных отведениях >40 мм (чувствительность 14–78%)
- 

Воспроизведено с разрешения из источника 6.

**Таблица 6**  
**Критерии гипертрофии правого желудочка**

- 
1. Отклонение оси сердца вправо  $\geq +110^\circ$
  2.  $R > S$  в V<sub>1</sub>
  3.  $R < S$  в V<sub>6</sub>
  4. QR в V1 без ранее перенесенного передне-перегородочного инфаркта миокарда
  5. Аномалия правого предсердия
  6. Вторичные изменения ST-T, а именно, нисходящая депрессия ST с выпуклостью вверх и асимметричная инверсия T в правых прекардиальных и нижних отведениях
  7. Тип SI, SII, SIII ( $R \geq S$  в I, II и III)
- 

В таблице 5D приведены диапазоны чувствительности для четырех отдельных критериев ГЛЖ. Эти данные были получены у пациентов с ГЛЖ с сопутствующими ИБС, гипертензией, кардиомиопатией или заболеванием клапанного аппарата сердца. В целом критерии были более чувствительными в каждом случае для пациентов с гипертензией или заболеванием клапанного аппарата сердца.

### **Гипертрофия правого желудочка**

При ГПЖ с увеличением массы правого желудочка (ПЖ) усиливаются электрические силы, направленные вперед и вправо. Обычно эти силы маскируются силами ЛЖ, если нет выраженной ГПЖ. Иногда также усиливаются силы, направленные кзади и вправо, что обусловлено сдвигом кзади верхушки сердца. Задержка завершения деполяризации от субэндокарда к субэпикарду может приводить к началу реполяризации в субэндокарде вместо субэпикарда. Следовательно, эта задержка деполяризации манифестируется на ЭКГ вместе с реверсией реполяризации в виде комплексов QRS и зубцов T, направленных в обратную сторону от их нормативных векторов.

Для установления диагноза ГПЖ необходимо наличие двух или больше критериев (3), а чувствительность и специфичность данных критериев имеют широкий диапазон величин. Очевидно, это связано с особенностями популяции, наблюдавшейся в исследовании. (См. таблицу 6, где приведены критерии ГПЖ.)

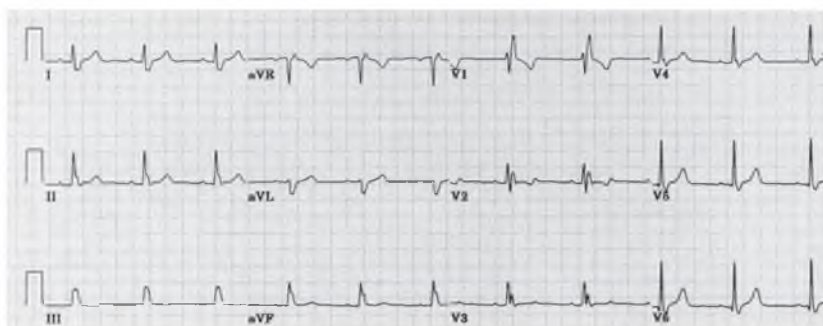
### **Бивентрикулярная гипертрофия**

У пациента с сочетанием ГПЖ и ГЛЖ электрические силы ЛЖ и ПЖ могут взаимно ослабляться. Ввиду относительно большего размера силы ЛЖ обычно доминируют. Однако электрокардиографические критерии бивентрикулярной гипертрофии имеют чувствительность 24,6% и специфичность 86,4% (5).

**Таблица 7**  
**Критерии блокады правой ножки пучка Гиса**

1. Удлинение QRS ( $\geq 0,12$  с)
2. R' (вторичный зубец R) выше, чем начальный зубец R в правых прекардиальных отведениях.
3. Широкий зубец S в I, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>
4. Нормальная ось начальных 0,06–0,08 с комплекса QRS
5. Вторичные изменения ST-T (нисходящая депрессия сегмента ST с выпуклостью вверх и асимметричной инверсией T) в нижних и задних отведениях

При неполной блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) комплекс QRS имеет типичную морфологию БПНПГ с продолжительностью QRS всего 0,09–0,11 с.



**Рис. 5.** ЭКГ с типичной полной блокадой правой ножки пучка Гиса.

### **Блокада правой ножки пучка Гиса**

Правая ножка не вносит существенный вклад в активацию перегородки, поэтому *ранняя* часть комплекса QRS не изменена при БПНПГ. Активация ЛЖ проходит нормально. ПЖ, размещенный спереди и справа от ЛЖ, активируется поздно и слева направо, поэтому терминальные силы направлены вперед и вправо. Кроме того, эта поздняя (терминальная) деполяризация ПЖ осуществляется путем медленного проведения от клетки к клетке без использования правосторонней системы Гиса-Пуркинье. Этот феномен приводит к формированию широкого, с зазубриной, терминального отклонения комплекса QRS. Реполяризация проходит от субэндокарда к субэпикарду, что связано с изменением процесса восстановления (см. «Формирование кривой ЭКГ» для сравнения с *нормальной* реполяризацией). Поэтому векторы ST и T имеют направление, противоположное терминальной части комплекса QRS. В таблице 7 приведены критерии БПНПГ. Для установления диагноза необходимо наличие всех критериев (см. пример на рис. 5) (3, 4).

Любое обсуждение БПНПГ будет неполным без упоминания двух проблем, наиболее вероятно, представляющих часть спектра заболевания: синдрома Бругада и аритмогенной дисплазии ПЖ. Синдром Бругада описывают как устойчивое сочетание элевации ST-T в прекардиальных отведениях, БПНПГ и внезапной сердечной смерти. Иногда элевация ST-T отсутствует исходно; ее может спровоцировать введение прокаинамида в электрофизиологической лаборатории. Этот синдром описан преимущественно у молодых мужчин. Следует обследовать семьи пробандов.

Аритмогенная дисплазия ПЖ принадлежит к редким кардиомиопатиям, вызывается прогрессирующей фибро-жировой инфильтрацией ПЖ, может также проявляться как БПНПГ и/или инверсия T в отведениях от V<sub>1</sub> до V<sub>3</sub>. Это заболевание также чаще встречается у молодых мужчин и ассоциируется с внезапной сердечной смертью. В этом случае также необходимо обследовать членов семьи пробанда.

**Таблица 8**  
**Критерии блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса**

- 
1. Средняя ось комплекса QRS от  $-45$  до  $-90^\circ$   
(амплитуда S в отведении II меньше, чем в отведении III)
  2. Комплекс QR (или только зубец R) в I и aVL; комплекс RS в отведениях II, III и aVF
  3. Нормальная или незначительно увеличенная длительность QRS (0,08–0,12 с)
  4. Глубокие зубцы S можно наблюдать в левых прекардиальных отведениях, что обусловлено возникающим иногда крайне выраженным отклонением среднего вектора QRS во фронтальной плоскости
- 

**Таблица 9**  
**Критерии блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса**

- 
1. Ось QRS во фронтальной плоскости от  $+100$  до  $+180^\circ$
  2. Тип SIQIII (противоположно блокаде передней ветви левой ножки пучка Гиса)
  3. Нормальная или незначительно увеличенная длительность QRS (0,08–0,12 с)
- 

**Таблица 10**  
**Критерии блокады левой ножки пучка Гиса**

- 
1. Удлинение комплекса QRS ( $>0,12$  с)
  2. Широкие, монофазные зубцы R в отведениях I,  $V_5$  и  $V_6$ , обычно с насечкой или расщеплением
  3. Отсутствие любого из зубцов QRS в отведениях I и  $V_5-V_6$
  4. Направленность отклонения сегмента ST и зубца T противоположна таковой комплекса QRS. Зубцы T в «боковых» отведениях (I, aVL,  $V_4-V_6$ ) могут становиться высокими (рис. 7E)
- 

### **Тип RSR' в отведении $V_1$**

Тип RSR' в отведении  $V_1$  регистрируется достаточно часто. Он может быть вариантом нормы либо ассоциироваться с нарушениями со стороны ПЖ либо задней стенки ЛЖ.

### **Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса**

Левая передняя ветвь направлена вдоль передне-боковой папиллярной мышцы (вверх, вперед и влево). В связи с этим, при БПВ ЛНПГ начальная деполяризация направлена вниз, кзади и вправо через заднюю ветвь. *Задержанная* деполяризация передней и боковой стенок направлена влево и вверх. Поэтому направленные влево и вверх терминальные силы свободной стенки ЛЖ остаются без противовеса и достаточно выражены. Критерии БПВ ЛНПГ приведены в таблице 8 (3, 4).

### **Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса**

Блокада задней ветви ЛНПГ наблюдается редко. Дифференциальную диагностику проводят с астенией, ХОЗЛ, ГПЖ, а также обширным ИМ боковой стенки. Переходная зона часто смещается влево, что может приводить к исчезновению зубцов QRS в левых прекардиальных отведениях. Это происходит, поскольку средний вектор QRS направлен кзади в горизонтальной плоскости (см. рис. 3). В таблице 9 приведены критерии блокады задней ветви (БЗВ) ЛНПГ (4).

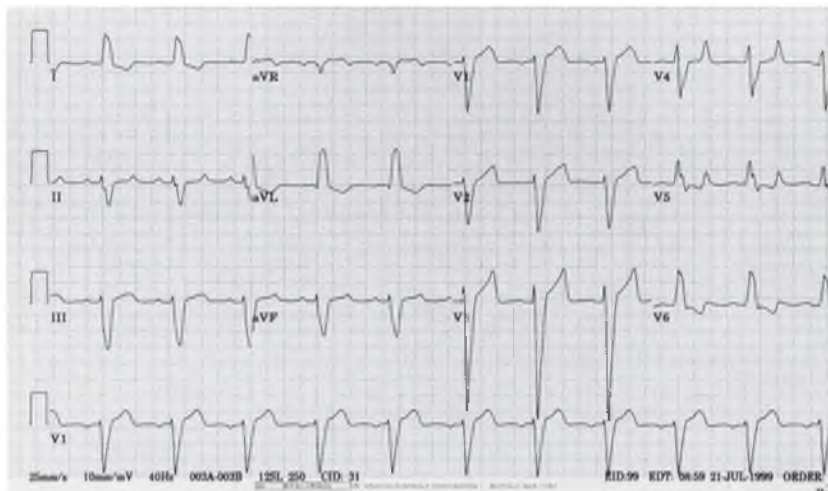
### **Блокада левой ножки пучка Гиса**

В норме левая ножка *вносит* вклад в активацию перегородки. Поэтому при БЛНПГ активация перегородки развивается с опозданием. В связи с этим ранние силы, манифестированные на ЭКГ, происходят из верхушки ПЖ, размещенной слева, спереди и снизу от электрического центра сердца. Деполяризация распространяется от субэндокарда верхушки ПЖ к субэпикарду. Следовательно, суммарный вектор направлен влево, вперед и вниз. Ориентация сил влево сохраняется по мере

**Таблица 11**  
**Критерии патологического зубца Q\***

1. Продолжительность зубца Q  $\geq 0,04$  с
2. Амплитуда зубца Q в отведениях от конечностей  $\geq 4$  мм или  $\geq 25\%$  от амплитуды зубца R в этом отведении
3. В норме комплекс QRS в отведениях  $V_2-V_4$  начинается с зубца R. Поэтому даже малые зубцы Q являются патологическими, если они наблюдаются в отведениях  $V_2-V_4$  (если нет существенного смещения переходной зоны вследствие другой причины)

\*Новый инфаркт миокарда может маскировать изменения ЭКГ, обусловленные предыдущим.



**Рис. 6.** ЭКГ с типичной полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

продолжения деполяризации. Терминальная деполяризация проходит путем медленного межклеточного проведения. Это приводит к расщеплению и расширению терминального отклонения. *Реполяризация* проходит от субэндокарда к субэпикарду, вторично к изменениям течения процесса восстановления (см. «Формирование кривой ЭКГ»). В связи с этим векторы ST и T направлены противоположно к терминальной части комплекса QRS (рис. 6). В таблице 10 приведены критерии БЛНПГ. Для диагностики БЛНПГ должны присутствовать все критерии (3, 4).

### **Другие типы внутрижелудочковой блокады**

*Неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости* характеризуются длительностью комплекса QRS более 0,11 с, когда морфология комплекса QRS не соответствует всем критериям БЛНПГ или БПНПГ. Распространенными причинами разнообразных других блокад ниже АВ узла являются ИБС, гипертензивное поражение сердца, аортальный порок сердца, кардиомиопатия, склеротические изменения проводящей системы либо скелета сердца (обычно наблюдаемые у пожилых людей), а также хирургическая травма (3). В клинической практике нередко наблюдаются зависящая от ЧСС БПНПГ (реже — БЛНПГ) либо другие нарушения проводимости.

### **Аномальные/патологические зубцы Q**

Электрически инертный миокард, например, после перенесенного ранее ИМ, не способен участвовать в формировании нормальных электрических сил, поэтому

**Таблица 12**  
**Электрокардиографическая локализация инфаркта миокарда с зубцом Q\***

<i>Место инфаркта</i>	<i>Признаки электрически инертного миокарда</i>
Передне-перегородочный	Патологические Q или QS в $V_1$ - $V_3$ и иногда $V_4$
Передний	Отсутствие Q в $V_1$ ; QS или QR в $V_2$ - $V_4$ ; возможно также позднее прогрессирующее R или обратное прогрессирующее R в прекардиальных отведениях
Передне-боковой	Патологические Q в $V_4$ - $V_6$
Боковой	Патологические Q в $V_5$ - $V_6$
Обширный передний	Патологические Q в $V_1$ - $V_6$
Высокий боковой	Патологические Q в I и aVL
Нижний	Патологические Q в II, III и aVF (Q в III и aVF >25% амплитуды зубца R)
Нижне-боковой	Патологические Q в II, III, aVF, $V_5$ - $V_6$
Задний	Начальный R в $V_1$ и $V_2$ дольше 0,04 с, R больше S

\* Базируясь на нормальном анатомическом положении сердца.

преобладает вектор противоположной стенки. Зубец Q больше, а зубец R может уменьшаться. Большие зубцы S часто маскируются изменениями сегмента ST. В таблице 11 приведены критерии патологических зубцов Q.

При нормальном положении сердца правосторонние прекардиальные отведения  $V_3R$  и  $V_4R$  размещены над серединой ПЖ. Обычное отведение  $V_1$  размещено над высокими отделами ПЖ или перегородкой и противоположно задней стенке ЛЖ. Отведение  $V_2$  размещено над перегородкой и противоположно задней стенке ЛЖ. Отведения  $V_3$  и  $V_4$  охватывают середину передней стенки ЛЖ. Отведения  $V_5$  и  $V_6$  размещены над нижними боковыми отделами ЛЖ, а I и aVL — над высокими боковыми отделами ЛЖ. Отведения II, III и aVF ближе всего к нижней стенке ЛЖ. Таким образом, локализацию инфаркта можно определить по локализации патологических зубцов Q (табл. 12).

При ИМ задней локализации острая ишемия или повреждение проявляются в виде реципрокных изменений сегмента ST (депрессии в передне-перегородочных отведениях). При диагностике ИМ задней локализации следует исключить ювенильные изменения ЭКГ, раннее прогрессирующее R и ГПЖ. ИМ ПЖ характеризуется элевацией ST более 10 мм в правых прекардиальных отведениях. Отведение  $V_4R$  рассматривается как более чувствительное и специфичное для диагностики ИМ ПЖ, чем отведение  $V_1$ .

### ИЗМЕНЕНИЯ СЕГМЕНТА ST И ЗУБЦА T

Нормальный сегмент ST отражает постоянную поляризацию мембраны от окончания деполяризации до начала реполяризации. По вертикали точкой отсчета является интервал T-Q. Обычно сегмент ST практически отсутствует, так как восходящее колено зубца T начинается практически в точке J (соединение конца комплекса QRS и начала сегмента ST).

Нормальные зубцы T соответствуют реполяризации желудочков. Как описано ранее, большая длительность потенциала действия желудочкового субэндокарда, по сравнению с субэпикардом, вызывает реполяризацию в направлении, противоположном деполяризации (то есть начинается в субэпикарде и распространяется до субэндокарда; см. «Формирование кривой ЭКГ»). Поэтому вектор реполяризации (зубца T) имеет то же направление, что и вектор деполяризации (QRS). Обычно зубец T является асимметричным: восходящее колено дольше, чем нисходящее. Его



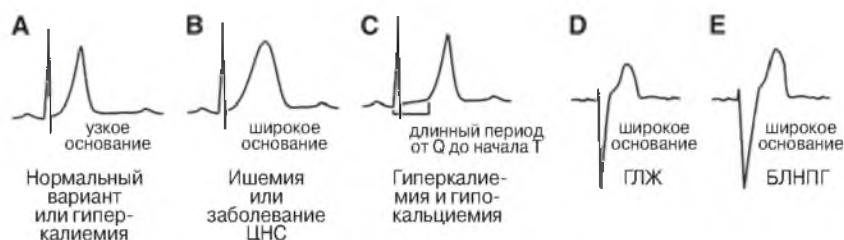


Рис. 7. Некоторые примеры высоких зубцов Т.

амплитуда составляет, по крайней мере, 5 мм в отведениях I, II и левых прекардиальных отведениях (3), однако он может быть слегка инвертированным или двухфазным в других отведениях.

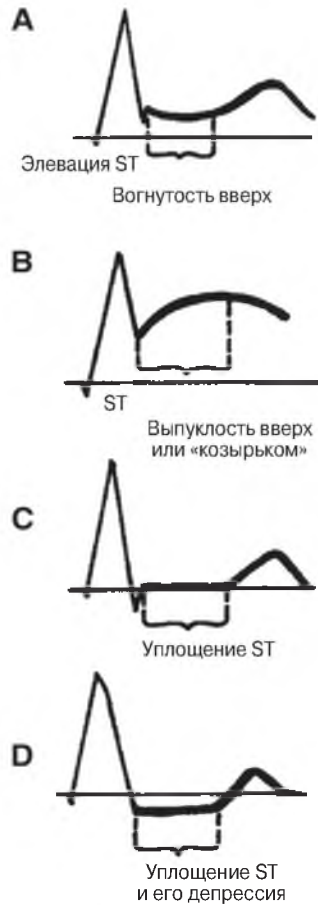
*Ювенильные зубцы Т* являются вариантом нормы. Они характеризуются сохранением отрицательных зубцов Т в отведениях  $V_1$ – $V_3$  в возрасте старше примерно 20 лет. Эти зубцы обычно не являются симметричными или глубокими. Степень инверсии зубца Т прогрессивно уменьшается от  $V_1$  до  $V_4$ . В нормальных записях у лиц с таким типом ЭКГ зубцы Т всегда являются позитивными в I, II и левых прекардиальных отведениях.

*Пиковые зубцы Т* также могут наблюдаться как вариант нормы. В этом случае амплитуда зубца Т составляет более 6 мм в отведениях от конечностей или более 10 мм в прекардиальных отведениях (рис. 7А) (1). Ранняя реполяризация связана с доминирующим парасимпатическим влиянием на сердце (7). Этот вариант нормы (рис. 7А) характеризуется (1) элевацией точки J и сегмента ST; (2) отчетливой зазубриной или расщеплением на нисходящей части зубца R; (3) выпуклостью сегмента ST вверх. Отсутствуют реципрокные сегменты ST в отведениях с противоположными осями. *Повышенный вагусный тонус* сопровождается высокими, пиковыми зубцами Т. Он обычно ассоциируется с характерной элевацией ST, обозначаемой как ранняя реполяризация.

*Неспецифические изменения сегмента ST и/или зубца Т* могут проявляться как (1) легкая депрессия или элевация (менее 1 мм) сегмента ST или (2) уплощение, снижение амплитуды, или легкая инверсия зубца Т. На нормальной ЭКГ зубец Т должен иметь амплитуду, по крайней мере, 5 мм в I, II и левых прекардиальных отведениях. Эти изменения ST-T могут быть локальными или диффузными. Их вызывают различные физиологические и патологические состояния.

### **Изменения сегмента ST и зубца Т при ишемии/повреждении**

Любая область ишемии проявляется удлинением реполяризации, которое вызывает разницу потенциалов между ишемизированными и неишемизированными участками во время фазы III реполяризации потенциала действия. Это приводит к удлинению интервала QT и изменениям зубца Т (6). Следовательно, формируется разность потенциалов между поврежденными и неповрежденными участками, образующая диастолический (в покое) поток повреждения. Регистратор ЭКГ автоматически отвечает на этот сдвиг от изолинии путем смещения записи в противоположном направлении. Поэтому весь комплекс QRS-T сдвигается для сохранения изолинии (сегмента TQ) на том же уровне. В связи с этим выявляются элевация или депрессия сегмента ST, в зависимости от вовлеченного слоя миокарда. В поврежденной области выявляются признаки раннего завершения реполяризации или уменьшенной реполяризации. Итак, фаза II, фаза плато потенциала действия, является укороченной.



**Рис. 8.** Ранняя реполяризация и изменения сегмента ST при повреждении / ишемии. (Модифицировано из источника 14.)

Возникает систолическая разница потенциалов между поврежденной и неповрежденной областями. Меньшую роль играет второй механизм — систолический ток повреждения (1).

О возможной *ишемии миокарда* могут свидетельствовать следующие нарушения зубца T: (1) патологически высокие, вертикальные зубцы T (см. рис. 7 с распространенными типами высоких зубцов T); (2) симметрично и/или глубоко инвертированные зубцы T; (3) «псевдонормализация» инвертированных зубцов T (когда ранее инвертированные зубцы T становятся позитивными вследствие обусловленных ишемией изменений реполяризации); (4) неспецифические изменения зубца T. Гиперострые зубцы T могут иногда наблюдаться в ранних стадиях коронарной окклюзии. Они высокие, симметричные или асимметричные, пиковые или сглаженные (1, 3). В то же время чаще зубцы T на начальной ЭКГ являются изоэлектрическими, двухфазными или инвертированными. Связанные со стенокардией изменения зубца T могут быть транзиторными или устойчивыми.

Нарушения сегмента ST, позволяющие предположить *повреждение миокарда*, могут быть выраженными или незначительными. К ним относят острую элевацию сегмента ST с выпуклостью вверх в отведениях, соответствующих области трансмурального или субэпикардального повреждения (рис. 8B). Может наблюдаться

реципрокная депрессия сегмента ST. Трансмуральное или субэпикардальное повреждение задней стенки может вызывать депрессию сегмента ST в  $V_1-V_3$ . В клинике, в отличие от экспериментальной окклюзии коронарных артерий, любые изменения сегмента ST и зубца T могут быть связаны с ИБС. Однако ЭКГ может оставаться полностью неизменной. Субэндокардиальное повреждение, ишемия и некроз часто вызывают горизонтальную или нисходящую депрессию сегмента ST и/или его уплощение с описанными выше изменениями зубца T или без таковых (см. рис. 8B-D с некоторыми примерами). Обычно депрессия сегмента ST сопряжена с его уплощением или «провалом», в отличие от выпуклости вверх «типа перегрузки». Для диагностики ИБС изменения ЭКГ должны присутствовать, по крайней мере, в двух отведениях подряд.

### ИНТЕРВАЛ QT

Интервал QT соответствует длительности электрической систолы. Продолжительность нормального QT, скорректированного по ЧСС, составляет менее 0,44 с. Обычно он соответствует менее чем половине предшествующего интервала RR. Удлинение интервала QT может вызываться асинхронностью или удлинением реполяризации желудочков. Удлинение скорректированного интервала QT ассоциируется с различными патологическими состояниями. Они включают ишемию и инфаркт — наиболее распространенные причины, а также заболевания центральной нервной системы (ЦНС). При гипокалиемии выраженные зубцы U сливаются с зубцами T, что приводит к *псевдудлинению* QT. В этом случае могут присутствовать «двугорбые» зубцы T. Причинами укорочения интервала QT чаще всего являются прием дигиталиса или гиперкальциемия.

### ЗУБЕЦ U

Нормальный зубец U представляет следовые потенциалы миокарда желудочков или задержанную реполяризацию волокон Пуркинье. В норме он должен быть положительным во всех отведениях, за исключением aVR. Выраженные, клинически значимые зубцы U часто имеют амплитуду более 25% зубца T в том же отведении либо они более 1,5 мм. Распространенными причинами являются брадикардия, гипокалиемия и ГЛЖ. *Инверсия зубца U* специфична для структурного заболевания сердца.

### НОРМАЛЬНАЯ ЭКГ

Вариантами нормальной ЭКГ являются ранняя реполяризация; ювенильные зубцы T; иногда — тип SISIIISIII; rSR' в отведении  $V_1$ ; тремор Паркинсона; «спортивное» сердце. Механизм изменений ЭКГ при «спортивном» сердце отражает увеличение тонуса вагуса, наличие ГПЖ или ГЛЖ, а также асимметрии реполяризации желудочков. При этом состоянии можно наблюдать синусовую брадикардию с узловым выскальзывающим ритмом; АВ блокаду I степени или II степени 1-го типа; увеличение зубца P и амплитуды QRS. Ранняя реполяризация также чаще встречается у спортсменов. Зубцы T в прекардиальных отведениях могут быть высокими, инвертированными или двухфазными. Тремор Паркинсона может напоминать трепетание предсердий или желудочковую тахикардию с ЧСС 330 уд./мин.

Неправильное наложение электродов у здорового человека может приводить к характерным изменениям ЭКГ. Наиболее распространенной ошибкой является обратное наложение электродов правой и левой рук, что приводит к инверсии P, QRS и T в отведениях I и aVL.



**Рис. 9.** Острый обширный передний инфаркт миокарда. Обратите внимание на выпуклую вверх элевацию сегмента ST в отведениях  $V_4$  и  $V_5$ , типичную для повреждения миокарда. Также следует отметить, что выпуклость вверх в отведении  $V_2$  скрыта вследствие наличия острых зубцов T. Двигательный артефакт присутствует в отведении  $V_1$ .

**Таблица 13**

**Результаты однофакторного анализа электрокардиографических критериев при блокаде левой ножки пучка Гиса**

Критерий	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Элевация сегмента ST $\geq 1$ мм и конкордантность комплексу QRS	73 (64–80)	92 (86–96)
Депрессия сегмента ST $> 1$ мм в отведениях $V_1$ , $V_2$ или $V_3$	25 (18–34)	96 (91–99)
Элевация сегмента ST $> 5$ мм и дискордантность комплексу QRS	31 (23–39)	92 (85–96)
Позитивный зубец T в отведениях $V_5$ или $V_6$	26 (19–34)	92 (86–96)

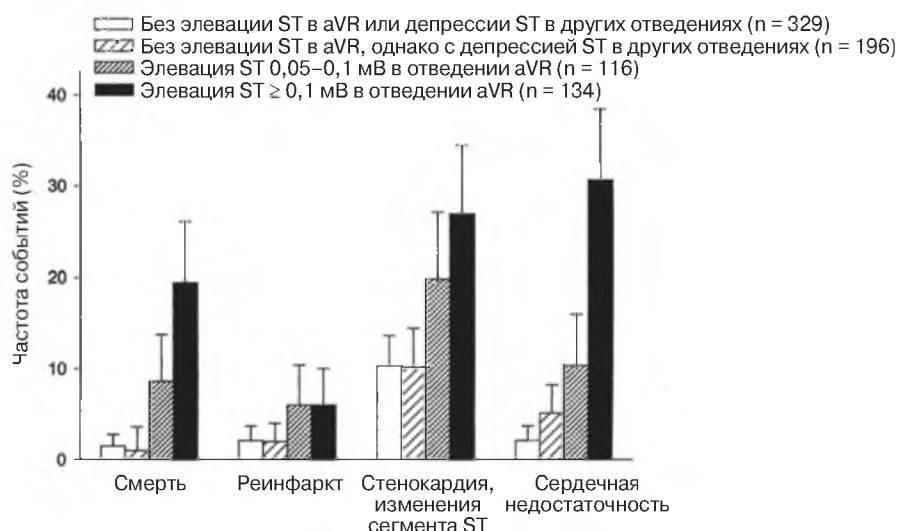
Модифицировано с разрешения из источника 9.

## ИНФАРКТ МИОКАРДА

Дифференциация между ИМ с зубцом Q и без зубца Q может быть менее значимой с клинической точки зрения, чем считалось раньше. Субэндокардиальный или нетрансмуральный ИМ нередко протекает с патологическими зубцами Q, в то время как трансмуральный ИМ — не всегда.

Типичная эволюция ЭКГ при остром ИМ с зубцом Q включает следующие стадии:

1. **Высокие зубцы T** (рис. 7B) могут появляться в первые минуты или часы, однако чаще сначала наблюдаются изоэлектрические, отрицательные или двухфазные зубцы T.
2. **Элевация сегмента ST** (рис. 8B) появляется в течение нескольких часов после коронарной окклюзии и может сохраняться примерно в течение 2 недель. Если она длится более 2 недель, следует рассматривать возможность аневризмы желудочков, перикардита или сопутствующей ранней реполяризации.
3. **Патологические зубцы Q** появляются в течение нескольких часов или дней после ИМ и сохраняются неопределенное время.
4. **Уменьшение степени элевации ST** наблюдается одновременно с началом формирования инверсии зубца T или после него. Наоборот, при остром перикардите сегмент ST становится изоэлектрическим до того, как возникает инверсия T.
5. **Изоэлектрический сегмент ST с симметричной инверсией зубца T** может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет или неопределенное время.



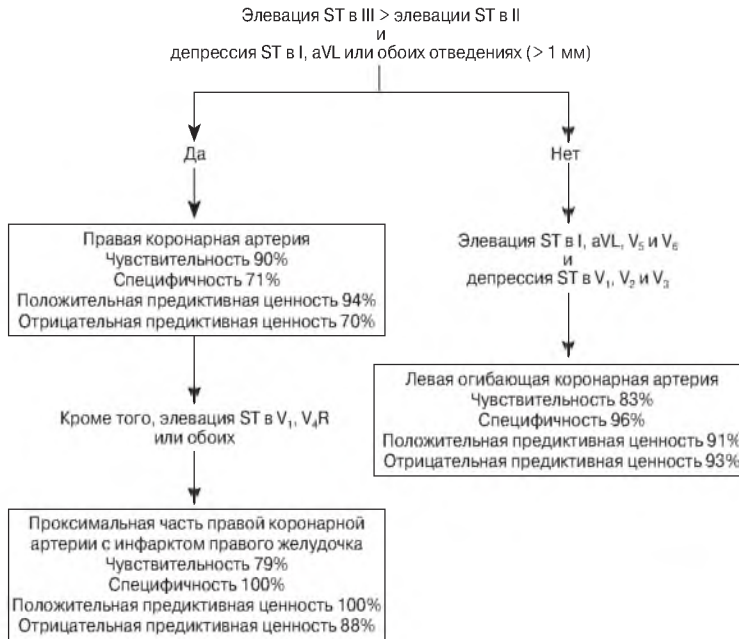
**Рис. 10.** Частота больших внутригоспитальных неблагоприятных событий у пациентов с депрессиями сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ или без таковых при поступлении после стратификации по элевации сегмента ST в отведении aVR. Последний параметр позволил выявлять подгруппу высокого риска, в то время как у остальных пациентов частота осложнений была низкой, независимо от депрессии сегмента ST в других отведениях. Над столбиками представлены верхние границы 95% ДИ. (Воспроизводится с разрешения из источника 12.)

Интерпретация ЭКГ при ИМ может осложняться вследствие транзиторной нормализации комплекса QRS, сегмента ST и зубца T в течение ее эволюции. Если присутствует элевация сегмента ST, вероятно, ИМ является недавно перенесенным или острым (в течение примерно 2 недель) (рис. 9). Если элевация сегмента ST отсутствует, вероятно, ИМ является «старым» или неопределенной давности. Традиционно в учебниках указывается, что изменения зубца T отражают ишемию, сегмента ST — повреждение, а патологические зубцы Q — некроз миокарда. Это слишком упрощенный и искусственный подход. Изменения и зубца T, и сегмента ST могут быть обусловлены ишемией, повреждением и некрозом. Зубец Q может отражать временное отсутствие электрического сигнала, а не обязательно некроз.

Наличие БЛНПГ на исходной ЭКГ создает проблемы диагностики ИМ. Это было признано более пятидесяти лет назад, когда Cabrera изучал записи таких пациентов в 1953 году (15). Позже проводились другие исследования, однако никакие из предложенных признаков не были общепризнанными (9).

Для облегчения диагностики в этой ситуации были предложены критерии, базирующиеся на анализе ЭКГ пациентов, включенных в исследование GUSTO (Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий) (табл. 13). Это позволило сформулировать некоторые рекомендации, однако в этой области необходимо продолжение исследований.

Недавние публикации позволяют думать о предиктивном и прогностическом значении элевации сегмента ST в отведении aVR во время первого острого ИМ без элевации сегмента ST. Исследование, опубликованное в 2003 году, показало, что элевация сегмента ST в отведении aVR положительно коррелировала с неблагоприятными событиями, включая смерть (рис. 10). Другое, значительно меньшее исследование показало, что острую обструкцию ствола левой коронарной артерии можно предсказать по сходному критерию (10). Исходя из этих новых данных,



**Рис. 11.** Алгоритм электрокардиографической идентификации инфаркт-зависимой артерии при нижнем инфаркте миокарда. (Воспроизведено с разрешения из источника 13. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society.)

следует тщательно анализировать отведение aVR при наличии любого изменения ЭКГ, вызвавшего подозрения на инфаркт.

Быстрая идентификация пораженной артерии во время ИМ помогает клиницисту в выборе соответствующих средств острой терапии. Исторически ЭКГ играла важнейшую роль в локализации пораженного сосуда. Различия анатомии коронарных артерий, незначительные и очевидные, могут иногда существенно затруднять установление диагноза. Например, пучок Гиса может получать двойное кровоснабжение из септальных перфораторов в левой передней нисходящей артерии, а также АВ узловой артерии, отходящей от задней нисходящей артерии. Поэтому нижний ИМ может сопровождаться картиной БПВ ЛНПГ (5). На рисунке 11 приведен алгоритм идентификации на ЭКГ инфаркт-зависимой артерии при ИМ нижней локализации.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Тип QS в правых грудных отведениях или позднее прогрессирование R могут указывать на наличие ГЛЖ. В то же время при ГЛЖ эти псевдоинфарктные изменения не выявляются в грудных отведениях, если они регистрируются на один межреберный промежуток ниже обычного. Тип ГЛЖ с «перегрузкой» также может напоминать или скрывать ишемию и повреждение. Вероятность ишемии или субэндокардиального повреждения выше, чем гипертрофии с перегрузкой, когда (1) изменения сегмента ST не соответствуют амплитуде R в том же отведении; (2) имеется депрессия сегмента ST без инверсии зубца T и (3) инверсия зубца T является симметричной.

При ГЛЖ инверсия зубца T в нижних или правых прекардиальных отведениях может имитировать ИБС. В то же время о возможности этого диагноза часто свидетельствуют другие изменения ЭКГ. У пациентов с легочными заболеваниями позд-

нее прогрессирование зубца R в прекардиальных отведениях можно ошибочно принять за ИМ передней локализации. Однако при ХОЗЛ и легочном сердце данное «нарушение» исчезает при наложении электродов на один межреберный промежуток ниже обычного. При легочных заболеваниях возможно появление других признаков вовлечения ПЖ. Иногда у пациентов с легочными заболеваниями появляются патологические зубцы Q в нижних отведениях, которые напоминают нижний ИМ. Патологические зубцы Q редко наблюдаются в отведении II, однако могут появляться вместе с изменениями сегмента ST и зубца T при болезнях миокарда, связанных с локализованным фиброзом и нарушениями реполяризации.

При *синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)* преждевременное возбуждение желудочков существенно изменяет начальные силы комплекса QRS. Возникающая вследствие этого  $\delta$ -волна может напоминать патологический зубец Q, если она отрицательная. Направленная вверх или положительная  $\delta$ -волна может скрывать патологические зубцы Q. Степень преждевременного возбуждения и изменений ST/T может колебаться у отдельных пациентов — находка, напоминающая эволюционные изменения при остром ишемическом событии. В то же время при синдроме ВПУ интервал PR обычно короткий, а комплекс QRS — широкий, с начальным расщеплением. Выраженная элевация сегмента ST в отведениях с положительным комплексом QRS или депрессия сегмента ST в отведениях с отрицательным комплексом QRS также являются очень маловероятными при синдроме ВПУ.

Среди *нарушений со стороны ЦНС* изменения ЭКГ чаще всего присутствуют при субарахноидальном или внутримозговом кровоизлиянии. Можно наблюдать элевацию или депрессию сегмента ST; большие, широкие, инвертированные или направленные вверх зубцы T; удлинённый сегмент QT и иногда патологические зубцы Q. Часто лишь клиническая картина позволяет установить определённый диагноз.

При *гиперкалиемии* зубец T высокий и может определяться элевация или депрессия сегмента ST. В отличие от ишемии, интервал QT нормальный или укороченный (только если нет удлинения комплекса QRS либо других причин для удлинения QT). Кроме того, зубец T имеет узкое основание (см. рис. 7А). Депрессия сегмента ST направлена вверх и не является горизонтальной либо нисходящей, как при ишемии. Присутствие зубца U позволяет практически исключить гиперкалиемию.

У пациентов с *острым перикардитом* очень часто присутствует элевация сегмента ST, напоминающая острое повреждение. В то же время при перикардите элевация сегмента ST обычно присутствует почти во всех отведениях ЭКГ и отсутствует реципрокная депрессия сегмента ST. В отличие от ИМ, элевация сегмента ST при перикардите имеет вогнутость вверх и редко превышает 5 мм от изолинии (5). Инверсия зубца T обычно менее выражена, однако в большей степени является диффузной при перикардите, чем при ишемии.

При *насыщении или токсичности дигиталиса* может возникать горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST, напоминающая ИМ. Индуцированная дигиталисом депрессия сегмента ST часто имеет форму с «провалом» и вогнутостью вверх. Кроме того, часто укорачивается интервал QT.

При *БЛНПГ* начальные силы деполяризации не изменяются. Поэтому БЛНПГ не влияет на появление признаков ИМ. При БПВ или БЗВ ЛНПГ начальные силы иногда могут изменяться. Поэтому БПВ и БЗВ ЛНПГ могут имитировать или скрывать ИМ. Патологические зубцы Q также могут быть выраженными, если прекардиальные отведения регистрируются на один межреберный промежуток выше обычного.

И *БЛНПГ*, и *кардиостимуляция* вызывают существенные изменения начальной и конечной сил комплекса QRS. Поэтому БЛНПГ и кардиостимуляция могут имитировать

**Таблица 14**  
**Критерии хронического обструктивного заболевания легких**

1. Ось зубца Р смещена вправо от  $+75^\circ$
2. Любой критерий ГПЖ (увеличение соотношения R/S в  $V_1$  является наименее распространенным типом изменений при ХОЗЛ)
3. Позднее прогрессирование R в прекардиальных отведениях
4. Низкий вольтаж
5. Патологические зубцы Q в нижних или передних отведениях
6. Суправентрикулярные аритмии, особенно предсердная тахикардия, многофокусная предсердная тахикардия и фибрилляция предсердий

ГПЖ — гипертрофия правого желудочка; ХОЗЛ — хроническое обструктивное заболевание легких.

или скрывать ИМ. При наличии этих состояний правильная диагностика ИМ только на основании данных ЭКГ может оказаться невозможной. Иногда ИМ диагностируют на фоне БЛНПГ по таким признакам: (1) патологические зубцы Q; (2) отклонения ST-T, направленные в ту же сторону, что и комплекс QRS; (3) элевация сегмента ST, которая не соответствует амплитуде комплекса QRS (обычно присутствует большая элевация в отведениях  $V_1-V_2$ ); (4) восходящее колено зубца S с зазубриной в двух прекардиальных отведениях.

### ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ: ДИГИТАЛИС

Многие классы препаратов могут изменять вид ЭКГ. Антиаритмические средства непосредственно влияют на молекулярные каналы, отвечающие за проведение импульсов в миокарде; диуретики могут изменять концентрации электролитов в сыворотке. Эти изменения могут приводить к небольшим изменениям деполяризации и реполяризации миокарда, и итоговая кривая ЭКГ отражает эти колебания. Измененная ЭКГ может напоминать определенные патологические состояния, и поэтому ее интерпретация приобретает важное значение. Ввиду характерных проявлений здесь обсуждаются лишь эффекты дигиталиса.

Дигиталис увеличивает вагусный тонус, а также количество кальция в миокарде. Препарат может также улучшать проведение в дополнительном тракте, если таковой существует. *Эффект дигиталиса* может сопровождаться укорочением интервала QT, удлинением интервала PR и увеличением амплитуды зубца U. Другая характерная находка — «проваливающаяся» депрессия сегмента ST с вогнутостью вверх. Эти изменения могут также наблюдаться при ИБС.

При *интоксикации дигиталисом* усиливается автоматизм миоцитов и/или нарушается проводимость в системе Гиса-Пуркинье. Часто наблюдаются преждевременные деполяризации желудочков. Появление тахиаритмий с различной степенью АВ блокады рассматривается как диагностический признак.

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

При *гиперкалиемии* основное электрофизиологическое нарушение состоит в укорочении фазы III потенциала действия. Эта фаза образует на ЭКГ зубец T, поэтому наиболее ранние и выраженные изменения ЭКГ касаются зубца T. При *гипокалиемии* фаза III потенциала действия удлиняется, поэтому многие изменения ЭКГ противоположны таковым при гиперкалиемии. Типичными являются выраженные зубцы U со сниженной амплитудой зубца T.

При *гиперкальциемии* основная электрофизиологическая находка состоит в укорочении фазы II потенциала действия. Эта фаза «плато» обычно не сопровожда-



**Таблица 15**  
**Критерии острого легочного сердца**

- 
1. Синусовая тахикардия (наиболее распространенный электрокардиографический признак)
  2. Транзиторная блокада правой ножки пучка Гиса (неполная или полная)
  3. Инвертированные зубцы Т в  $V_1-V_3$
  4. Тип SIQIII или SIQIIIITIII с псевдоинфарктными изменениями в нижних отведениях
  5. Отклонение оси вправо
  6. Нарушения со стороны правого предсердия с различными суправентрикулярными тахикардиями
- 

ется существенными отклонениями кривой ЭКГ. Сегмент ST укорочен или почти отсутствует, и вследствие этого укорачивается весь интервал QT. Обычно наблюдается небольшое влияние на комплекс QRS, зубцы Р и Т. *Гипокальциемия* обычно сопровождается противоположными изменениями ЭКГ, а именно, удлинением интервала QT за счет сегмента ST. Сочетание гиперкалиемии и гиперкальциемии (которое часто наблюдается при заболеваниях почек) вызывает удлинение QT в сочетании с пиковыми зубцами Т, которые иногда являются исключительно высокими.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

### *Хроническое заболевание легких*

У пациентов с заболеваниями легких изменения ЭКГ могут быть связаны с вертикальным положением сердца (из-за эмфиземы легких), ГПЖ или нарушениями со стороны правого предсердия. Электрокардиографические критерии легочного заболевания приведены в таблице 14.

### ***Острое легочное сердце, включая эмболию легких***

Один из механизмов изменений ЭКГ при остром легочном сердце связан с внезапной дилатацией ПЖ. Дилатация вызывает нарушения проводимости в ПЖ. На ЭКГ регистрируют вертикальную позицию сердца с ротацией против часовой стрелки в прекардиальных отведениях. Нарушения ЭКГ у этих пациентов часто являются переходящими. Диагностические критерии приведены в таблице 15 (4).

## ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Изменения ЭКГ при перикардите отражают субэпикардиальный миокардит с субэпикардиальным повреждением. В типичных случаях ЭКГ при остром перикардите имеет следующую эволюцию:

**Стадия 1:** Элевация сегмента ST (вогнутая вверх) практически во всех отведениях, за исключением aVR. Отсутствуют реципрокные изменения.

**Стадия 2:** Сегмент ST возвращается к изолинии, а амплитуда зубца Т начинает уменьшаться. В этой точке ЭКГ может выглядеть полностью нормальной.

**Стадия 3:** Инверсия зубца Т.

**Стадия 4:** Может наблюдаться исчезновение нарушений ЭКГ.

В диагностике могут помогать другие ключи. На ранних стадиях депрессия сегмента PR отражает повреждение предсердий (так же, как элевация ST — повреждение желудочков). Низковольтажные комплексы QRS и электрическая альтернация зубцов ЭКГ могут наблюдаться в отсутствие выпота в перикард, который в некоторых случаях ассоциируется с перикардитом. Очень распространены синусовая тахикардия и предсердные аритмии (4).

**Таблица 16**  
**Критерии синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта**

1. Нормальный зубец Р с интервалом PR обычно  $<0,12$  с
2. Начальная зазубрина комплекса QRS ( $\delta$ -волна)
3. Широкий комплекс QRS  $>0,10$  с (за исключением вхождения обходного тракта в перегородку)
4. Вторичные изменения ST/T (напоминающие «тип перегрузки»)
5. Атриовентрикулярные реципрокные тахикардии (наиболее распространенные аритмии)
6. Фибрилляция или трепетание предсердий с широким комплексом QRS и частотой сердечных сокращений  $>200$  уд./мин

Дифференциальная диагностика острого перикардита должна включать раннюю реполяризацию. Отсутствие серийных изменений ST/T, наличие высоких зубцов Т и характерная зазубрина терминальной части комплекса QRS свидетельствуют в пользу ранней реполяризации. Депрессия сегмента PR в отведениях от конечностей и прекардиальных отведениях (а не только в отведениях от конечностей либо прекардиальных отведениях) свидетельствует в пользу перикардита. Кроме того, депрессия сегмента ST в отведении  $V_1$ , иногда наблюдаемая при перикардите, отсутствует при ранней реполяризации.

### **ВЫПОТ В ПЕРИКАРД**

Как указано выше, *выпот в перикард* может вызывать электрическую альтернацию ЭКГ. Он может также приводить к образованию низковольтных комплексов QRS, определяемых как комплексы с амплитудой менее 5 мм во всех отведениях от конечностей и менее 10 мм во всех прекардиальных отведениях.

### **РАССТРОЙСТВА СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Наиболее распространенными расстройствами ЦНС, ассоциированными с нарушениями ЭКГ, являются субарахноидальные и внутричерепные кровотечения. Механизм изменений ЭКГ у этих пациентов включает изменения вегетативного тонуса с возникающими в итоге изменениями реполяризации. Наиболее распространенными изменениями ЭКГ являются глубоко инвертированные зубцы Т и значительно удлиненный интервал QTc. Иногда зубцы Т могут быть вертикальными и иметь высокую амплитуду.

### **СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ (ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА)**

При синдроме ВПУ один или больше дополнительных АВ путей позволяют предсердному импульсу проходить мимо АВ узла и преждевременно активировать желудочки. Задержка АВ проведения укорачивается. Активация желудочков может проходить обычным путем через нормальную проводящую систему либо начинаться с места вхождения обходного тракта в один из желудочков. Нередко оба пути вносят вклад в возникновение комплекса QRS. Критерии синдрома ВПУ приведены в таблице 16.

### **ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА**

Хотя рассмотрение этой темы не входит в задачи данного раздела, обсуждение вопросов электрокардиографии было бы неполным без хотя бы короткого упоминания врожденных и приобретенных заболеваний сердца. Многие дефекты и ано-

малии сочетаются с очень специфическими изменениями ЭКГ: вторичный дефект межпредсердной перегородки — с неполной БПНПГ, отклонением оси вправо, а также прекордиальными изменениями; L-транспозиция больших сосудов — с противоположной к нормальной активацией перегородки; персистирующий артериальный ствол — с возможной ГПЖ. Подобным образом специфические черты имеет приобретенное заболевание, включающее поражение клапанов сердца, например митральный стеноз. Выявление и коррекция этих нарушений, без сомнения, имеет значение для последующего клинического течения заболевания.

## РЕЗЮМЕ

Электрокардиография дает возможность взглянуть на многие аспекты функции сердца. При сочетании с клиническим сценарием, физикальным обследованием и другими методами диагностики она обеспечивает более полное понимание состояния сердца при острых и хронических заболеваниях. Ее использование имеет доказанную неопределимую пользу в практике современной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fisch C. Electrocardiography. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, pp. 108–152.
2. Durrer D, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899.
3. Chou TC, Knilans TK. Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric, 4th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
4. O'Keefe JH Jr, et al. ECG Board Review and Study Guide: Scoring Criteria and Definitions. Futura Publishing, Armonk, NY, 1994.
5. In Surawicz B, Knilans TK, eds. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001, p. 56.
6. Murphy ML, et al. Sensitivity of electrocardiography criteria for left ventricular hypertrophy according to type of cardiac disease. *Am J Cardiol* 1985;55:545–549.
7. Mason JW, et al. ECG-SAP. American College of Cardiology, 1995.
8. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: the electrophysiology and pharmacology of epicardial, M, and endocardial cells. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis and Management. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, pp. 88–107.
9. Sgarbossa EB, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481–487.
10. Yamaji H, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography: ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V<sub>1</sub>. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1348–1354.
11. Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography, 9th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1994.
12. Barrabes JA, et al. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:814–819.
13. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933–940.
14. Constant J. Learning Electrocardiography: A Complete Course, 2nd ed. Little, Brown, Boston, 1981.
15. Wackers FJT. The diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Cardiol Clin* 1987;5:393.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: the electrophysiology and pharmacology of epicardial, M, and endocardial cells. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis and Management. William & Wilkins, Baltimore, 1995.
- O'Keefe JH Jr, et al. ECG Board Review and Study Guide: Scoring Criteria and Definitions. Futura Publishing, Armonk, NY, 1994.
- Surawicz B, Knilans TK, eds. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001.
- Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography, 9th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1994.
- Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:933–940.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

см. таблицу 1



*Daniel G. Blanchard, MD*  
*и Anthony N. DeMaria, MD*

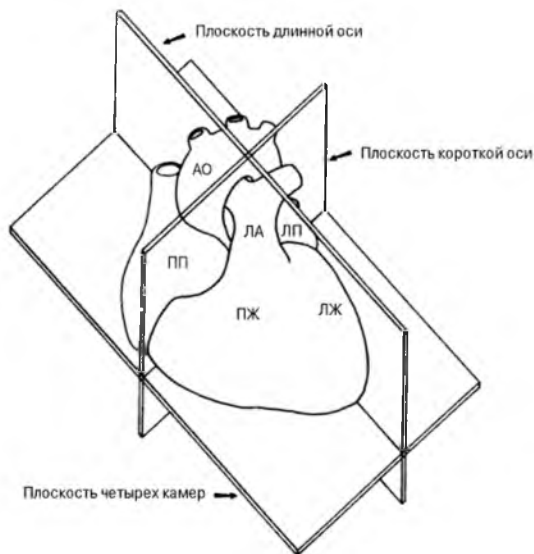
### **ВВЕДЕНИЕ**

Эхокардиография — это исследование структуры и функции сердца с использованием изображений, полученных с помощью энергии ультразвука. В начале своего развития эхокардиография представляла собой примитивную одномерную методику, но в результате эволюции метода мы можем сегодня получать двух- и трехмерные изображения (2-D и 3-D) при положении датчика на поверхности грудной клетки, внутри пищевода, а также внутри сосудистых структур. Клинически ценные одномерные изображения (M-способ) стали доступными в конце 1960-х — в начале 1970-х годов. В середине 1970-х годов были разработаны аппараты с линейными датчиками, с помощью которых можно было получать двухмерные изображения работающего сердца. В конце концов, в результате технологического прогресса в настоящее время используются аппараты с фазовой решеткой. В дополнение к двухмерному изображению важным компонентом полного эхокардиографического исследования стал доплеровский анализ. Ультразвуковая доплеровская технология начала активно развиваться в начале 1980-х годов, в результате чего разработаны импульсно-волновая (PW — pulsed-wave) доплерография, непрерывно-волновая (CW — continuous-wave) доплерография и двухмерное цветное картирование кровотока. УЗ технология в кардиологии продолжает активно развиваться: недавними клиническими дополнениями стали трехмерное изображение (3-D), гармоническое изображение и контрастная эхокардиография.

### **ФИЗИКА И ПРИНЦИПЫ УЛЬТРАЗВУКА**

Ультразвук является звуковой энергией, частота которой превышает диапазон, воспринимаемый слухом (более чем 20 000 Гц). Ультразвук вырабатывается датчиком, состоящим из электродов и пьезоэлектрического кристалла, который деформируется под воздействием электрического тока. Этот кристалл создает УЗ энергию, а после этого генерирует электрический сигнал, когда на него воздействуют отраженные УЗ волны. Ультразвук может применяться для диагностической визуализации. По аналогии со светом его можно сфокусировать в луч, подчиняющийся законам отражения (рефлексии) и рефракции. УЗ луч распространяется по прямой линии через среду с гомогенной плотностью, но часть энергии отражается, когда луч встречает интерфейс различных акустических сопротивлений. Эту отраженную энергию можно оценивать и использовать для конструирования изображения сердца (1).

Поскольку скорость ультразвука в мягких тканях относительно постоянная (примерно 1540 м/с), можно рассчитать расстояние от датчика до объекта, отражающего ультразвук, используя время, за которое УЗ волна проделывает круговой путь от



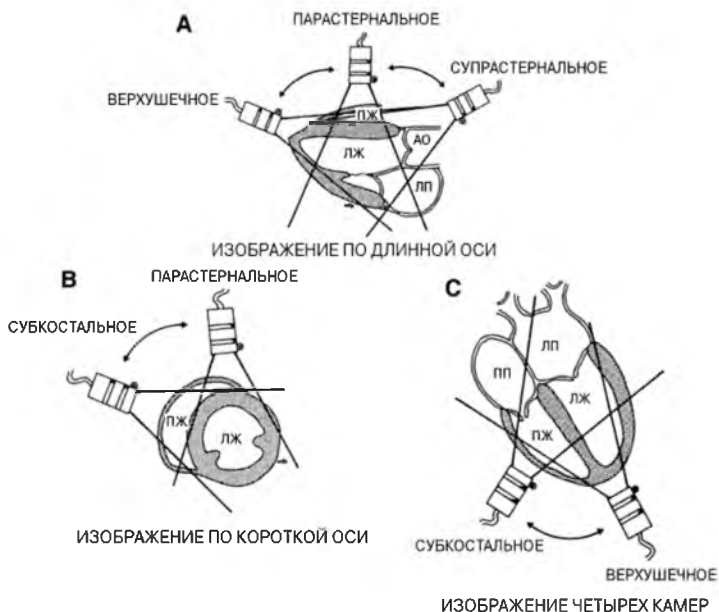
**Рис. 1.** Три основные томографические плоскости сканирования, используемые в эхокардиографии: плоскость длинной оси, короткой оси и четырех камер. ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛА — легочная артерия; АО — аорта. (Из источника 1, с разрешения.)

датчика до рефлектора и обратно. Специализированные компьютеры могут одновременно оценивать отражение ультразвука от множественных структур и создавать их изображение на экране в виде одномерного изображения. Если УЗ луч с помощью электроники очень быстро переместить через сектор, можно создать двухмерное изображение.

Для получения изображений высокого качества важны характеристики ультразвука. Высокочастотная УЗ энергия позволяет получить великолепное разрешение, и такие лучи имеют тенденцию меньше отклоняться при прохождении дистанции, чем низкочастотные сигналы. Однако высокочастотные лучи имеют тенденцию к более выраженному отражению и рассеиванию при прохождении через ткань и, следовательно, подвергаются большему затуханию, чем низкочастотные сигналы. Таким образом, при эхокардиографическом исследовании нужно использовать самую высокую частоту ультразвука, позволяющую получить сигналы от целевого органа в поле зрения УЗ (1).

### **ДВУХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ: СТАНДАРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

УЗ луч позволяет получить изображение сердца с различных участков грудной клетки. Более двадцати лет назад изображение, полученное с помощью М-способа (определялось движение структур вдоль единственного УЗ луча), было основной методикой клинической эхокардиографии. Позже М-способ в основном был вытес-



**Рис. 2.** Визуализация основных томографических плоскостей изображения сердца при разных положениях датчика. Проекцию плоскости длинной оси (А) можно получить из парастерального, супрастерального и верхушечного положений датчика; плоскости короткой оси (В) — из парастерального и субкостального положений; плоскости четырех камер (С) — из верхушечного и субкостального положений.

нен двумерной визуализацией. С целью стандартизации двумерного исследования Американское общество эхокардиографии выделяет три ортогональные плоскости изображения: длинная ось, короткая ось и плоскость четырех камер сердца (рис. 1) (2). Важно помнить, что длинная и короткая оси являются осями сердца, а не всего тела. Изображение в этих трех плоскостях можно получить из четырех основных положений датчика: парастерального, верхушечного, субкостального и супрастерального (рис. 2). Из парастерального доступа угол наклона датчика можно модифицировать таким образом, чтобы получить проекцию митрального клапана, основания сердца, трикуспидального клапана и выносящего отдела правого желудочка (рис. 3А, В). Из верхушечного и субкостального доступов можно исследовать оба желудочка и все клапаны сердца (рис. 3С–Е). Датчик также можно разместить в супрастеральном положении, чтобы получить проекцию грудного отдела аорты и больших сосудов.

Выполняя полное обследование с использованием этих плоскостей изображения и положений датчика, можно в большинстве случаев визуализировать клапаны сердца, оценить размеры камер и функцию желудочков. Эхокардиография является общепринятым методом оценки систолической функции сердца, оценка с ее помощью фракции выброса и региональной дисфункции желудочков хорошо коррелирует с данными, полученными с помощью ангиографических и радионуклидных методов

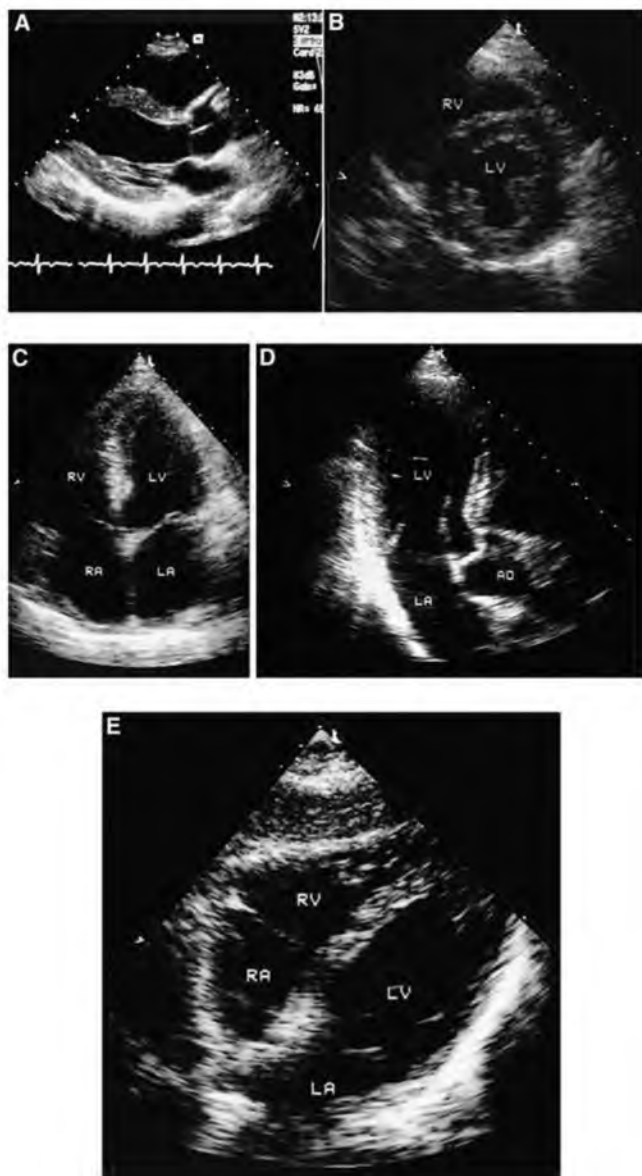


Рис. 3.





**Рис. 4.** Нормальная доплеровская кривая, полученная при расположении пробного объема импульсного доплера на уровне краев створок митрального клапана. На кривой изображены фазы диастолического кровотока, а именно: раннего быстрого наполнения (Е) и сокращения предсердия (А). Датчик находится в верхушечном положении. (Из источника 1, с разрешения.)

исследования. Однако у некоторых пациентов обследование может быть ограниченным вследствие УЗ артефактов, выраженного ожирения, тяжелого заболевания легких (когда легочная ткань занимает все пространство между грудной стенкой и сердцем), а также деформации грудной стенки.

Дополнительной методикой, позволившей улучшить качество изображения, является *гармоническая визуализация*. До недавнего времени все УЗ датчики передавали и получали сигналы на той же частоте. При гармоническом изображении датчик посылает сигналы при определенной (фундаментальной) частоте, но получает их при более высокой (гармонической) частоте (например, посылает при частоте 2,5 МГц и получает при частоте 5 МГц). Эта технология помогает ограничить артефакты и часто улучшает визуализацию региональной сократимости левого желудочка (ЛЖ) и анатомии сердца (3).

### ДОППЛЕРОВСКАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Двухмерная визуализация дает много информации о структуре сердца, но не позволяет получить непосредственных данных о кровотоке. Эту важную сферу

**Рис. 3.** (А) Двухмерное изображение сердца из парастернального подхода по длинной оси. Камеры сердца коррелируют с диаграммой на рисунке 2А. (В) Плоскость короткой оси, пересекающая сердце на уровне папиллярных мышц. (С) Двухмерное изображение из верхушечного четырехкамерного подхода. (D) Двухмерное изображение из верхушечного трехкамерного подхода. (Е) Двухмерное изображение из субкостального четырехкамерного подхода. RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LV — левый желудочек; LA — левое предсердие; АО — аорта. (Из источника 1, с разрешения.)

изображения сердца помогла заполнить доплеровская эхокардиография. Когда УЗ сигнал встречается с движущимся объектом, частота отраженного сигнала изменяется, и величина этого изменения является пропорциональной скорости, с которой объект движется, а также направлению движения объекта. Скорость движущегося объекта можно рассчитать с помощью уравнения Доплера:

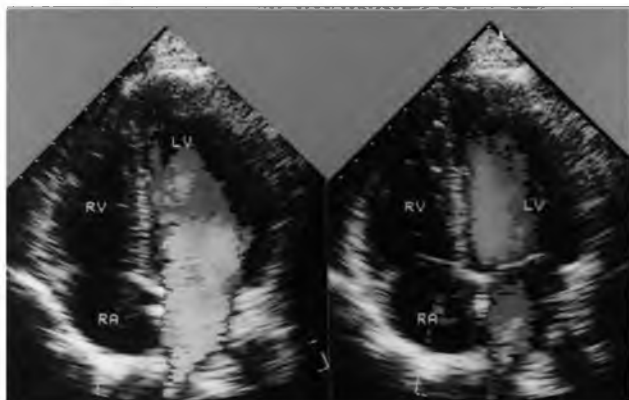
$$v = f_d \cdot c / 2f_0 (\cos \theta).$$

где  $v$  — скорость исследуемых эритроцитов,  $f_d$  — зарегистрированный сдвиг доплеровской частоты,  $f_0$  — переданная частота и  $c$  — скорость УЗ сигнала (4). Угол  $\theta$  является углом между УЗ лучом и направлением движения эритроцитов (то есть, если УЗ луч направлен параллельно кровотоку, угол равняется 0 градусам). Важность этого угла невозможно переоценить, поскольку компьютерная система эхокардиографа априори предполагает, что угол имеет 0 градусов. Если угол  $\theta$  имеет более 20 градусов, могут возникать существенные ошибки в расчете скорости (5).

Таким образом, компьютерная система эхокардиографа оценивает изменение частоты (доплеровский сдвиг) ультразвука, отраженного эритроцитами, и транслирует этот сдвиг в скорости кровотока. Общепринято, что на спектральных доплеровских кривых (1) изображена скорость относительно времени и (2) отображен кровоток. Кровоток, направленный к датчику, — над произвольной «нулевой» линией, а кровоток, направленный от датчика, — ниже этой линии. Например, на рисунке 4 изображена нормальная доплеровская кривая кровотока через митральный клапан — типичное раннее наполнение (Е) и позднее наполнение вследствие сокращения предсердия (А). В этом примере датчик находится в верхушечном положении.

Имеется три основных формы доплеровского исследования: импульсно-волновое, непрерывно-волновое и цветное картирование кровотока. Используя методику определения диапазона («*range gating*»), с помощью пробного объема импульсно-волнового доплера можно исследовать кровоток в отдельных, специфических участках в сердце и сосудах. Это свойство крайне полезно при оценке локальных нарушений кровотока, но вследствие феномена наложения спектров («*aliasing*») высокие скорости кровотока невозможно точно зарегистрировать (для более полного ознакомления с этим феноменом рекомендуем обратиться к ссылкам 5 и 6). Нормальная скорость кровотока через трикуспидальный клапан — 0,3–0,7 м/с, в легочной артерии — 0,6–0,9 м/с. Нормальная скорость кровотока через митральный клапан — 0,6–1,3 м/с, в выносящем тракте левого желудочка — 1,0–1,7 м/с.

В отличие от импульсно-волновой доплерографии, с помощью непрерывно-волновой доплерографии можно зарегистрировать все скорости кровотока, встречающиеся по ходу доплеровского УЗ луча. Поэтому, хотя мы и не имеем возможности точно определить локализацию нарушения кровотока, для непрерывно-волновой доплерографии не характерен артефакт «*aliasing*», и этот метод можно успешно использовать для регистрации очень высоких скоростей кровотока. Цветное доплеровское картирование кровотока, являющееся существенным достижением в эхокардиографии, представляет собой развитие метода импульсно-волновой доплерографии. С помощью этой методики оценивается скорость кровотока в большом количестве пробных объемов по ходу различных путей УЗ лучей. После этого каждой скорости присваивается определенный цвет. Эта цветная карта накладывается на двухмерное изображение с целью получения цветного изображения кровотока в реальном времени. По условию, кровоток в направлении к датчику кодируется оттенками красного цвета, а кровоток в направлении от датчика — синего (рис. 5). Кровоток с очень большой скоростью окрашивается мозаикой цветов или зеленым цветом. Цветное доплеровское картирование кровотока является важной

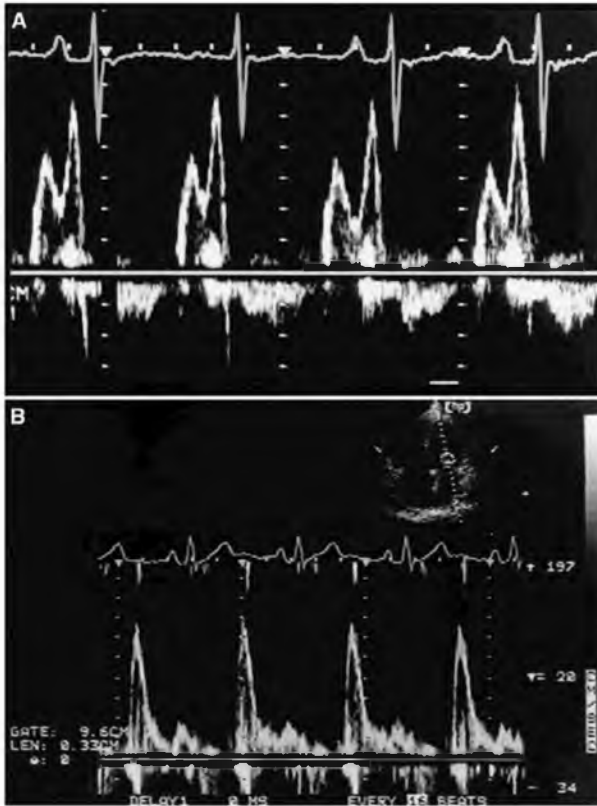


**Рис. 5.** Верхушечные четырехкамерные изображения: цветное картирование кровотока в диастолу и систолу. Красный цвет указывает на то, что кровь движется в направлении к датчику (диастолическое наполнение); синий цвет указывает на то, что кровь движется в направлении от датчика (систолический выброс). RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LV — левый желудочек. (См. цветную вкладку 1. Из источника 1, с разрешения.)

частью полного эхокардиографического исследования и великолепным методом скрининга и полуколичественной оценки клапанной регургитации и стенозов.

Недавно возник большой интерес к использованию типов диастолического кровотока через митральный клапан для оценки диастолической функции ЛЖ (7). В норме волна E больше волны A (см. рис. 4). В случаях нарушения расслабления ЛЖ раннедиастолический трансмитральный градиент давления уменьшается, в результате чего снижается пиковая скорость волны E и скорость замедления кровотока. В дополнение к этому, увеличивается пиковая скорость волны A (рис. 6А). У пациентов с очень выраженной диастолической дисфункцией и существенно повышенным давлением в левом предсердии и жесткостью ЛЖ соотношение E/A становится патологически высоким, а волна E характеризуется очень быстрым замедлением скорости кровотока (то есть коротким показателем времени замедления). Это так называемый рестриктивный тип наполнения ЛЖ (рис. 6В). В целом, предыдущее нарушение расслабления (малый пик E, большой пик A) представляет собой легкую степень диастолической дисфункции, тогда как рестриктивный тип свидетельствует о тяжелой диастолической дисфункции и существенно повышенном давлении в левом предсердии. Этот рестриктивный тип может встречаться при рестриктивной кардиомиопатии, выраженной систолической дисфункции ЛЖ, заболеваниях перикарда и тяжелом поражении клапанов сердца (например, при выраженной митральной или аортальной регургитации). Рестриктивный тип также ассоциируется с повышенным риском смерти у пациентов с далеко зашедшей сердечной недостаточностью.

Несмотря на возможность оценки диастолических свойств миокарда по типам трансмитрального кровотока, их надо интерпретировать не как патогномоничные признаки диастолической дисфункции, а скорее как компонент полного клинического и эхокардиографического исследования. С этой же целью также полезными являются оценка типа кровотока в легочных венах и визуализация кольца митрального клапана с помощью тканевой доплерографии. Эти методики позволяют выявить



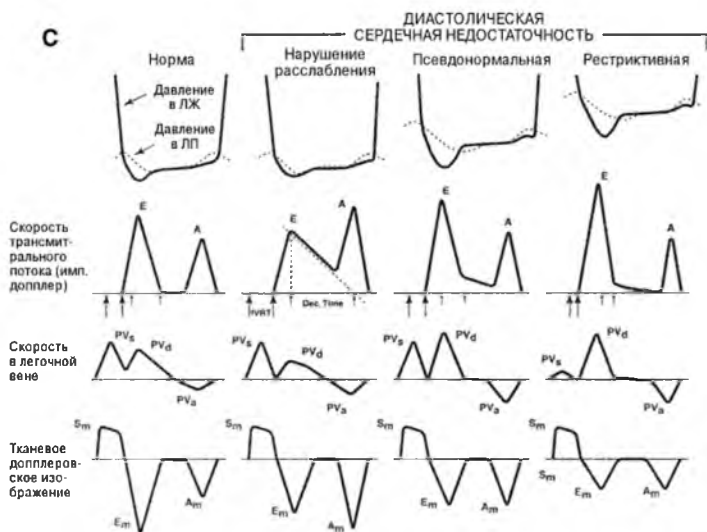
**Рис. 6.** (А) Импульсная доплерография: доплеровская кривая при нарушении расслабления левого желудочка. Датчик в верхушечном положении, а пробный объем доплера расположен на уровне краев митральных створок. (В) Доплеровская кривая при рестриктивных нарушениях диастолической функции. (Из источника 1, с разрешения.)

повышенное давление в левом предсердии, когда типы трансмитрального кровотока двусмысленные или (псевдо) нормальные (рис. 6С) (7). Рекомендуем обратиться к ссылке 7 для полного ознакомления с использованием ультразвука для оценки диастолической функции.

### **Уравнение Бернулли и непрерывности кровотока**

Градиент в месте изолированного стеноза в сердце или сосуде можно оценить с помощью модифицированного уравнения Бернулли:

$$\text{Градиент давления} = 4 \left( [\text{скорость в месте стенозированного отверстия}]^2 - [\text{проксимальная скорость}]^2 \right).$$



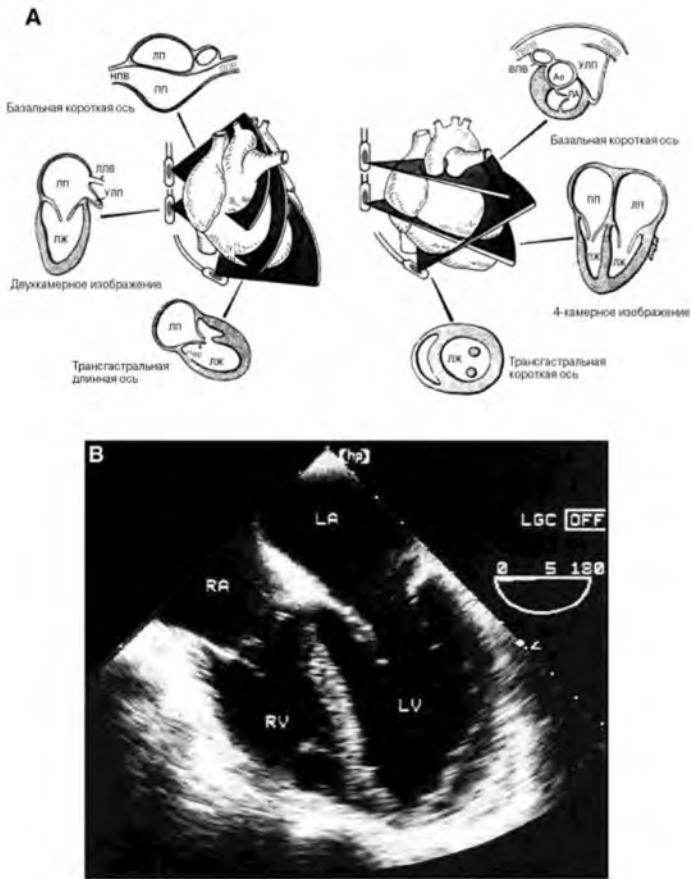
**Рис. 6** (продолжение). (С) Допплеровская оценка прогрессирующей диастолической дисфункции: параллельно сопоставлены импульсная доплерография трансмитрального потока, доплеровская оценка кровотока в легочной вене и тканевая доплерография кольца митрального клапана. IVRT — период изоволюмического расслабления; Dec. Time — период замедления пика E; E — скорость раннего наполнения ЛЖ; A — предсердный компонент наполнения ЛЖ; PVs — систолическая скорость в легочной вене; PVd — диастолическая скорость в легочной вене; PVa — скорость в легочной вене, вызванная сокращением предсердия; Sm — систолическая миокардиальная скорость; Em — раннедиастолическая миокардиальная скорость; Am — миокардиальная скорость во время наполнения ЛЖ, вызванная сокращением предсердия. (Из источника 7, с разрешения.)

Если скорость кровотока проксимальнее места стеноза меньше 1,5 м/с, этот показатель проксимальной скорости можно игнорировать. В результате получаем уравнение, в котором градиент давления через дискретный стеноз в четыре раза превышает квадрат пиковой скорости через отверстие. Это уравнение можно использовать, чтобы рассчитывать градиенты давления через любое отверстие, ограничивающее кровоток (8). Кроме этого, если присутствует клапанная регургитация, уравнение Бернулли можно использовать для расчета градиентов давления через трикуспидальный и митральный клапаны. Это довольно ценная методика измерения давления в легочной артерии, поскольку пиковое давление в правом желудочке (ПЖ) и легочной артерии равно  $4(\text{пиковая скорость TP})^2$  плюс давление в правом предсердии (которое можно оценить при физикальном исследовании).

Согласно уравнению непрерывности кровотока произведение площади поперечного сечения A и скорости V является постоянным в закрытой системе кровотока:

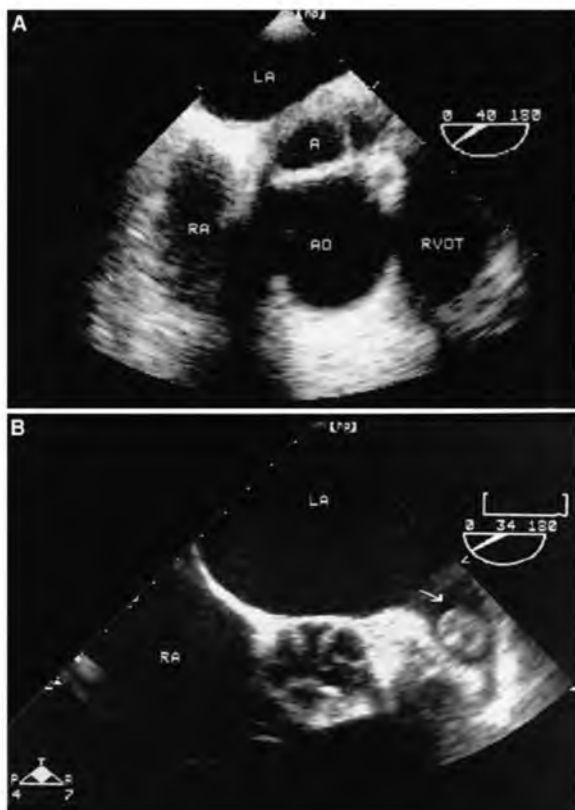
$$A_1 V_1 = A_2 V_2$$

Наиболее часто уравнение непрерывности кровотока используют при расчете площади аортального клапана. Таким образом, произведение площади поперечного



**Рис. 7.** (А) Стандартные плоскости визуализации при трансэзофагеальной эхокардиографии в поперечной и продольной осях. (В) Поперечная четырехкамерная плоскость при ТЭЭ; ВПВ, НПВ — верхняя и нижняя полая вена; УЛП — ушко левого предсердия; ПВЛВ, ЛВЛВ — правая и левая верхняя легочная вена; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек; RA — правое предсердие; RV — правый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

сечения и скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) равняется произведению площади поперечного сечения и скорости в месте отверстия аортального клапана (9). Площадь ВТЛЖ определяется как  $\pi(d/2)^2$ . Чтобы получить площадь аортального клапана, нужно площадь ВТЛЖ умножить на пиковую скорость кровотока в ВТЛЖ (измеренную с помощью импульсной доплерографии), после этого разделить на пиковую скорость кровотока через стенозированное отверстие (измеренную с помощью непрерывно-волновой доплерографии).



**Рис. 8.** (А) Изображение при трансэзофагеальной эхокардиографии по короткой оси через основание сердца. Между корнем аорты (АО) и левым предсердием (ЛА) имеется большая полость абсцесса с перегородками. (В) Изображение тромба в ушке левого предсердия (стрелка), полученное при трансэзофагеальной эхокардиографии. RVOT — выносящий тракт правого желудочка. (Из источника 1, с разрешения.)

### ТРАНСЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ И ПОРТАТИВНЫЕ АППАРАТЫ

Иногда с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) не удается получить адекватно детализированную информацию относительно анатомии сердца. Чаще всего это касается ситуаций, когда нужно оценить состояние задних структур сердца (а именно левое предсердие и митральный клапан), протезированных клапанов сердца, наличие небольших вегетаций или тромбов, а также состояние грудного отдела аорты. Трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ) — отличный выбор для таких ситуаций, поскольку пищевод большей своей частью находится непосредственно возле левого предсердия и грудного отдела аорты (10).

Изображения с помощью ТЭЭ можно получать с разнообразных позиций, но большинство авторов рекомендуют три основные позиции: (1) сзади от основания сердца, (2) сзади от левого предсердия и (3) с нижней поверхности сердца (рис. 7А,В). Имеется несколько специфических ситуаций, при которых рекомендуется проводить ТЭЭ. К ним относится оценка: (1) анатомии сердца, когда ТТЭ является неадекватной, (2) вегетаций на клапанах и инфекционных интракардиальных абсцессов (рис. 8А), (3) функции протезированного клапана, (4) источников сердечной эмболии, включая тромбы в ушке левого предсердия (рис. 8В), открытое овальное окно и аневризму межпредсердной перегородки, и (5) расслоения аорты и атеросклероза (11).

В результате технологического прогресса не так давно были созданы портативные эхокардиографические аппараты небольшого размера и веса (2,5–3 кг). Эти переносные аппараты существенно облегчают исследование сердца врачом в любой ситуации. Однако качество изображения, которое можно получить на этих сканерах, уступает качеству изображения, получаемого на современных стационарных УЗ аппаратах. Кроме этого, большинство переносных сканеров не дают возможности выполнить спектральную доплерографию и цветное картирование кровотока. На сегодня не имеется соответствующих рекомендаций относительно использования портативных УЗ аппаратов. В нескольких исследованиях продемонстрировано преимущество портативных аппаратов при выявлении патологии сердца и аорты, тогда как в других сообщениях его не выявили, особенно у критически больных пациентов.

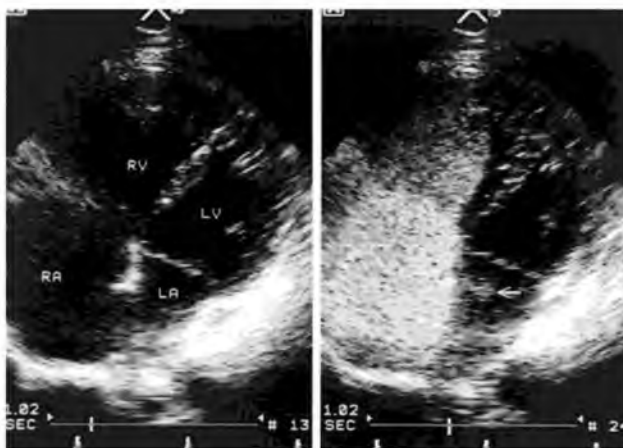
Эта сфера активно развивается, но в данный момент лучше всего рассматривать эхокардиографическое исследование с помощью портативных аппаратов как продолжение обследования стетоскопом. Если исследование выполняет опытный врач, диагностические возможности такого сканирования по крайней мере равны аускультации и, вероятно, существенно выше (12).

## КОНТРАСТНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

За последние несколько лет наблюдается бурное развитие контрастной эхокардиографии. На протяжении многих лет основным контрастным агентом, используемым при эхокардиографическом исследовании, был «возбужденный» физраствор, содержащий многочисленные микропузырьки воздуха — сильные отражатели УЗ энергии. Когда такой физраствор ввести внутривенно, он вызывает густое контрастирование правых отделов сердца, и это великолепный метод выявления внутрисердечных шунтов. Поскольку микропузырьки воздуха быстро растворяются в кровотоке, они не проходят через легочную циркуляцию. Поэтому любые микропузырьки воздуха, попавшие в левые отделы сердца, должны попасть туда через шунт (рис. 9).

Непосредственная инъекция «возбужденного» физраствора в аорту или ЛЖ вызывает УЗ контрастирование, соответственно, миокарда и полости ЛЖ (13). Контрастирование ЛЖ существенно улучшает УЗ изображение и определение краев эндокарда, но внутриаортальная инъекция контраста определенно не практична для рутинного использования. Обширные исследования за последние несколько лет привели к созданию нескольких эхокардиографических контрастных агентов (включая Optison™, Definity® и Imagent™), которые не разрушаются в легочном русле, а поступают в левые отделы сердца. Нынешняя генерация этих агентов представляет собой микропузырьки, наполненные вместо воздуха разнообразными перфлюорокарбонowymi газами. Поскольку данные газы являются плотными и намного менее растворимыми в крови, чем воздух, они могут сохраняться в циркуляции, вызывая постоянное и густое контрастирование полости ЛЖ. Эти микропузырьки также про-





**Рис. 9.** Инъекция микропузырькового контраста, правого предсердия (РА) в левое предсердие (ЛА). RV — правый желудочек; LV — левый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

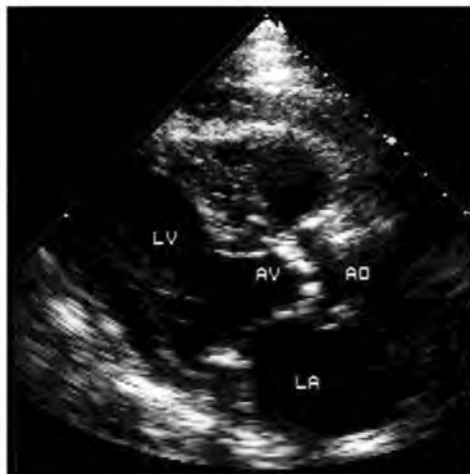
ходят вместе с кровью через коронарные сосуды, и новая технология сегодня позволяет проводить количественную оценку миокардиального кровотока с помощью измерения характеристик транзита контраста через миокард. В дополнение к этому, гармоническое изображение усиливает отражение УЗ от микропузырьков контраста (резонирующих в ультразвуковом поле), в то время как оно уменьшает возврат сигнала от миокарда (который не резонирует) (14). Использование эхоконтрастных агентов особенно ценно при стресс-эхокардиографии, поскольку увеличение четкости границы эндокарда ЛЖ улучшает определение региональной дисфункции. Недавние исследования также продемонстрировали, что при проведении стресс-теста можно оценивать и региональные нарушения перфузии миокарда.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА**

### ***Аортальный клапан***

#### **АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ**

Тонкие створки аортального клапана обычно удается хорошо визуализировать с помощью эхокардиографического метода. Поражение аортального клапана в большинстве случаев лучше всего визуализируется из парастеральных подходов. В случаях приобретенного (кальцифицирующего) аортального стеноза (АС) створки клапана существенно утолщены и кальцинированы, а их движение значительно ограничено (рис. 10). В случаях врожденного АС видно куполовидное движение створок в систолу, часто в сочетании с врожденными аномалиями створок клапана (например, двухстворчатый, одностворчатый). Попытки планиметрически определить площадь клапана с помощью ТТЭ обычно не были успешными, хотя планиметрическое определение при ТЭЭ давало хорошие результаты. Таким образом, стандартное двухмерное изображение позволяет точно определить наличие АС, но не его тяжесть.



**Рис. 10.** Парастернальное изображение по длинной оси демонстрирует утолщенный, стенотический аортальный клапан (AV).

AO — аорта;

LV — левый желудочек;

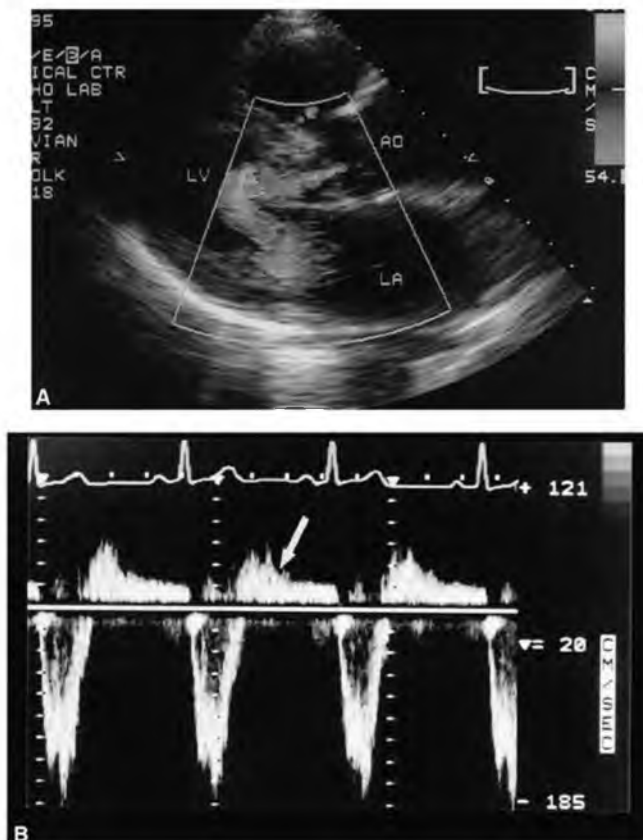
LA — левое предсердие.

(Из источника 1, с разрешения.)

Краеугольным камнем количественного определения тяжести АС является доплеровское исследование. Непрерывно-волновая доплерография позволяет определить пиковую скорость кровотока через аортальный клапан, которую можно использовать для расчета пикового мгновенного систолического градиента с помощью модифицированного уравнения Бернулли. Как упоминалось ранее, площадь отверстия аортального клапана можно после этого рассчитать с помощью уравнения непрерывности следующим образом. Прежде всего, рассчитывают площадь ВТЛЖ проксимально от аортального клапана по формуле:  $\pi r^2$ , где  $r$  — половина диаметра ВТЛЖ, измеренного при парастернальном изображении ЛЖ по длинной оси. После этого определяют скорость кровотока в ВТЛЖ с помощью импульсной доплерографии. Наконец, площадь отверстия клапана рассчитывают, умножив площадь ВТЛЖ на скорость кровотока в ВТЛЖ и разделив результат на пиковую скорость кровотока через стенотическое отверстие (9, 10). Эти расчеты довольно хорошо коррелируют с показателями, полученными при катетеризации, и являются достоверными, если скорость кровотока в ВТЛЖ меньше 1,5 м/с.

### **Аортальная недостаточность**

В случаях аортальной недостаточности (АН) у части больных при двухмерной визуализации наблюдают неизменные створки аортального клапана, в других случаях можно визуализировать аномалии створок, увеличение корня аорты, дилатацию ЛЖ и диастолическое трепетание передней створки митрального клапана. При острой тяжелой АН с помощью одномерной эхокардиографии (М-способ) выявляют раннее диастолическое прикрытие митрального клапана (нечастая, но очень важная находка). Хотя двухмерная визуализация может дать основание подозревать АН, доплеровское исследование является намного более полезным и позволяет легко выявить патологический кровоток. Действительно, цветное доплеровское картирование кровотока является очень быстрым скрининговым методом выявления АН, чувствительность которого составляет около 100%. Однако количественно оценить АН намного труднее.



**Рис. 11.** (А) Парастеральное изображение по длинной оси, показано многоцветную струю (свидетельствует о турбулентном кровотоке) аортальной регургитации в выносящем тракте левого желудочка. Ширина струи узкая, что свидетельствует о легкой степени регургитации. (См. цветную вкладку 2). (В) Кривая, полученная при импульсной доплерографии (из супрастерального положения датчика) в случае тяжелой аортальной регургитации. Пробный объем находится в нисходящем отделе грудной аорты, присутствует голодиастолическая реверсия кровотока (стрелка). АО — аорта; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

Имеется несколько подходов к полуколичественной оценке АН с помощью эхокардиографии. При первом используется цветное картирование кровотока. При изображениях из парастерального подхода тяжесть АН можно оценить по диаметру (или площади поперечного сечения) цветной струи в ВТЛЖ. При легкой АН диаметр струи составляет менее 25% от диаметра выносящего тракта (рис. 11А), тогда как при тяжелой АН цветная струя часто занимает в диастолу более чем 75% ВТЛЖ. Признаки умеренной АН являются промежуточными.

Во втором методе непрерывно-волновая доплерография используется для расчета «периода снижения градиента давления наполовину» при АН (см. раздел «Митральный стеноз»). Данный параметр является функцией градиента между аортой и ЛЖ во время диастолы. При тяжелой АН этот градиент снижается очень быстро (следствием этого является короткий период снижения градиента давления наполовину), а при легкой АН градиент снижается намного более медленно (следствие этого — удлинение указанного периода). В целом, период снижения градиента давления наполовину от 200 до 250 мс или меньше дает серьезные основания заподозрить тяжелую АН.

При третьем методе используется импульсная доплерография, чтобы определить диастолическую реверсию кровотока в нисходящей аорте. Голодиастолическая реверсия кровотока свидетельствует о тяжелой АН (рис. 11В). Несколько других методов оценки тяжести АН (а именно, расчет объема потока регургитации и площади отверстия регургитации с использованием измерений конвергенции кровотока) не являются предметом рассмотрения в данном разделе (1).

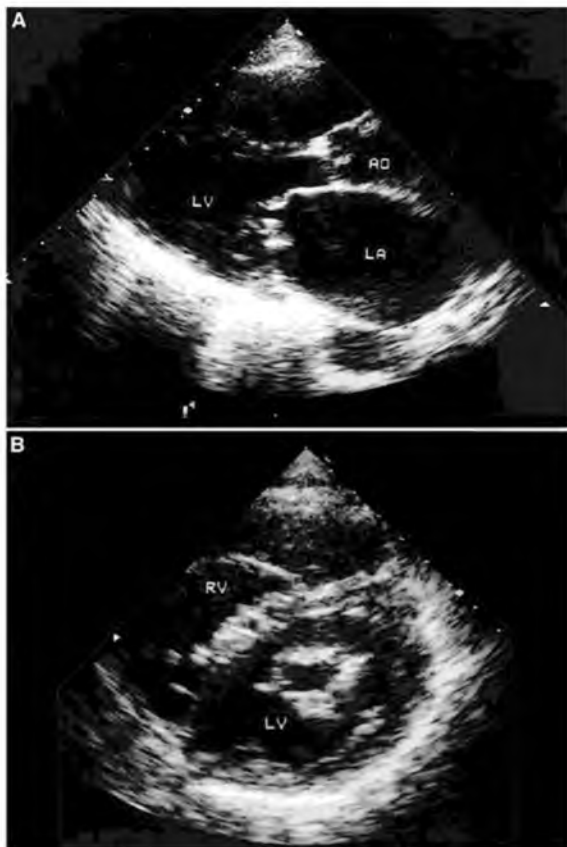
В то время, как эхокардиографическая оценка АС выражается количественно и в большинстве случаев она точная, оценка АН в лучшем случае является полуколичественной. Поэтому ключевое значение имеют клиническое обследование и сопоставление. Несмотря на это, эхокардиография является вполне полезным методом при заболеваниях аортального клапана и может помочь определить необходимое время для замены клапана.

### ***Митральный клапан***

#### **Митральный стеноз**

Выявление митрального стеноза (МС) было одним из самых ранних клинических применений ультразвука в кардиологии. Ревматический МС характеризуется ограничением подвижности и фиброзом митральных створок, главным образом по их краям. Створки иногда кальцинированы, обычно утолщены и демонстрируют характерное «куполообразное движение» во время диастолы (рис. 12А). Задняя створка клапана может подтягиваться вперед во время диастолы, что является следствием слияния по комиссурам с более длинной передней створкой. Левое предсердие практически всегда увеличено. При парастеральной проекции по короткой оси легко визуализируются спайки по комиссурам, в результате чего формируется характерный вид отверстия — «рыбий рот» (рис. 12В) (15). При доплерографии обнаруживается патологически высокая скорость диастолического кровотока через митральный клапан и часто удается выявить сосуществующую митральную регургитацию.

Количественную эхокардиографическую оценку тяжести МС можно выполнить двумя путями. Во-первых, площадь митрального отверстия можно измерить непосредственно планиметрически при изображении сердца из парастерального подхода по короткой оси. Нужно избегать артефактов, возникающих при чрезмерном усилении (gain), и внимательно искать наименьшую площадь отверстия на уровне дистальных краев створок. При правильном выполнении эта методика является точной и хорошо коррелирует с данными, полученными при катетеризации. Вторая часто используемая методика связана с определением «периода снижения градиента давления наполовину» (pressure half-time). Период снижения градиента давления наполовину — это интервал, необходимый для того, чтобы скорость трансмитрального кровотока снизилась от своего максимума до скорости, представляющей половину начального градиента давления. С увеличением тяжести МС скорость замедления кровотока снижается (то есть градиент давления между левым предсердием и ЛЖ



**Рис. 12.** (А) Парастеральное изображение по длинной оси в случае митрального стеноза. Левое предсердие (LA) увеличено, открытие митрального клапана ограничено и присутствует «куполообразное» движение передней створки митрального клапана. (В) Парастеральное изображение по короткой оси при митральном стенозе. RV — правый желудочек; LV — левый желудочек; АО — аорта. (Из источника 1, с разрешения.)

остаётся высоким на протяжении диастолы), в результате чего удлиняется время снижения градиента давления наполовину. Этот метод также хорошо коррелирует с планиметрическими измерениями, но неточен сразу после митральной вальвулопластики.

В дополнение к количественной оценке площади митрального отверстия эхокардиография помогает предсказать успех чрескожной митральной вальвулопластики. Была создана и проверена система баллов, базирующаяся на следующих четырех параметрах: утолщение митрального клапана, кальцификация, мобильность и вовлечение в процесс подклапанных структур. Каждый параметр оценивают по шкале



**Рис. 13.** Парастеральное изображение по длинной оси в случае тяжелой митральной регургитации. Цветная доплеровская струя направлена назад и является эксцентрической (черные стрелки). Струя «обнимает» стенку левого предсердия (LA) и делает заворот на своем пути к корню аорты (белые стрелки). LV — левый желудочек. (См. цветную вкладку 3. Из источника 1, с разрешения.)



**Рис. 14.** Парастеральное изображение по длинной оси через митральный клапан в позднюю систолу. Плоскость кольца МК (A) обозначена прерывистой линией. Задняя створка пролабирует мимо уровня кольца. LA — левое предсердие; AO — аорта; LV — левый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

от 1 до 4 (где 4 — наибольшая тяжесть) и отдельные компоненты суммируют. Количество баллов от 8 до 12 или больше позволяет предвидеть плохой результат вальвулопластики и повышенный риск осложнений.

### **МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ**

Как и в случае АН, эхокардиография — чрезвычайно точный метод для выявления митральной недостаточности (МН), однако ее количественная оценка более сложна. Двухмерное изображение при МН позволяет выявить утолщенные, аномальные створки митрального клапана (например, в случаях ревматического заболевания, миксоматозной дегенерации, пролапса митрального клапана или разрыва хорды митрального клапана). При тяжелой МН левое предсердие и левый желудочек часто увеличены. Допплеровская эхокардиография — первичный метод полуколичественной оценки МН. При цветном доплеровском картировании в левом предсердии в систолу выявляется струя мозаичного кровотока (следствие aliasing), и размер этой цветной струи в целом коррелирует с ангиографической тяжестью МН (рис. 13; см. цветную вкладку 3) (17). В то же время, при эксцентрически направленной митральной регургитации можно выявить цветную струю с обманчиво небольшой площадью поперечного сечения, даже когда вентрикулография левого желудочка демонстрирует тяжелую МН.

Для расчета объемов регургитации можно использовать волюметрический анализ (импульсно-волновая доплерография), однако точность этого метода ограничена. При количественной оценке МН помогает исследование легочных вен с помощью импульсной доплерографии (ТТЭ или ТЭЭ), поскольку систолическая реверсия кровотока в пределах легочной вены является довольно специфической для тяжелой МН. Недавно было продемонстрировано, что конвергенция кровотока является полезным маркером в случаях клапанной регургитации (18). При существенной митральной регургитации часто выявляют большую зону цветного кровотока высокой скорости (aliasing) проксимально от створок митрального клапана. Эта находка (даже при относительно небольшой цветной струе в левом предсердии) часто свидетельствует о МН, по крайней мере, средней тяжести.

### **ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

Эхокардиография является диагностическим методом выбора при диагностике пролапса митрального клапана. Данное состояние определяется как выпячивание назад створок митрального клапана в левое предсердие, при этом часть створок минует уровень кольца митрального клапана при парастеральном изображении по длинной оси ЛЖ (рис. 14). При одномерном изображении (М-способ) также можно определить пролапс митрального клапана, но этот метод менее чувствителен, чем двухмерное изображение.

При УЗ исследовании сердца хорошо визуализируется разрыв хорды. Обычно визуализируются вовлеченная хорда и створка, а также определяется тяжесть МН. ТЭЭ особенно полезна для оценки возможности реконструктивной операции на митральном клапане.

### **ПРОТЕЗИРОВАННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА**

Эхокардиография позволяет оценить анатомию и функцию биопротезов и механических клапанов сердца. Однако обычно оценка протезов значительно более ограничена, чем оценка нативных клапанов. Вследствие акустического затенения существенно осложняется визуализация участков, дистальных к протезированным

(особенно механическим) клапанам, а это ограничивает определение клапанной регургитации, тромбов и вегетаций. Вследствие этого ТЭЭ стала незаменимым методом оценки дисфункции протезированных клапанов и ассоциированных с ними аномалий.

### ***Заболевание клапанов правых отделов сердца и легочная гипертензия***

При двухмерной эхокардиографии можно выявить ревматическое поражение трикуспидального клапана (ТК) и клапана легочной артерии (ЛА), а также врожденный стеноз клапана ЛА. Цветное доплеровское картирование кровотока позволяет выявить регургитацию на ТК и клапане ЛА, а также провести полуколичественную оценку ее тяжести аналогично к оценке недостаточности митрального и аортального клапанов. Измерение пиковой скорости регургитации на ТК с помощью непрерывно-волновой доплерографии помогает оценить пиковое систолическое давление в ЛА и ПЖ (с помощью модифицированного уравнения Бернулли) (9).

При легочной гипертензии и перегрузке правого желудочка при двухмерной эхокардиографии выявляют увеличение ПЖ и правого предсердия, дилатацию ЛА и нижней полой вены, уплощение межжелудочковой перегородки (с потерей нормального искривления в направлении ПЖ) и гипертрофию свободной стенки ПЖ. Доплеровское исследование в таких случаях часто демонстрирует умеренную или тяжелую трикуспидальную регургитацию.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ**

### ***Расслоение аорты***

За последние несколько лет благодаря методу эхокардиографии фундаментально изменились диагностические подходы при подозрении на расслоение аорты. ТТЭ является довольно точным скрининговым методом при расслоении восходящей аорты (тип А), но не чувствительна для определения расслоения нисходящей аорты (тип В). К диагностическим находкам относятся дилатированная аорта с тонким линейным мобильным сигналом в ее просвете, представляющим собой отслоенный лоскут интимы. При цветном доплеровском картировании кровотока можно выявить нормальный кровоток или кровоток с высокой скоростью в истинном просвете и медленный (стагнирующий) кровоток в ложном просвете. Иногда можно определить вход в ложный канал. Хотя ТТЭ иногда бывает полезной, при расслоении аорты ТЭЭ стала диагностической процедурой выбора (12). Чувствительность и специфичность ТЭЭ не уступает магнитно-резонансной томографии. Кроме того, ТЭЭ имеет преимущество в портативности и скорости выполнения. В дополнение к этому во время исследования можно определить функцию ЛЖ и клапанов сердца. С помощью ТЭЭ можно также выявить тромбоз ложного просвета, травматическое пересечение аорты и интрамуральную гематому аорты (эту патологию все чаще выявляют и ее прогноз подобный прогнозу при расслоении аорты) (19).

### ***Аневризма аорты и атеросклероз***

Аневризмы аорты могут быть мешковидными или диффузными, а при эхокардиографическом исследовании они имеют вид фокальных или диффузных участков расширения аорты. С помощью ТТЭ можно выявить дилатацию восходящей аорты, а также можно иногда визуализировать аневризмы нисходящего отдела грудной и абдоминального отдела аорты (рис. 15). Также хорошо визуализируются аневризмы





**Рис. 15.** Парастернальное изображение по длинной оси корня аорты (АО). LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

синуса Вальсальвы (асимметричная дилатация корня аорты) и удается четко определить аортальную недостаточность или шунты, часто ассоциирующиеся с этими аневризмами. Эхокардиография широко используется с целью определить время, когда необходимо провести замену аортального клапана и корня аорты у пациентов с синдромом Марфана (12).

ТЭЭ играет важную роль для выявления атеросклероза аорты. В прошлом это заболевание недооценивали, но сейчас оно считается мощным фактором риска возникновения инсульта и периферических эмболий. Сегодня ТЭЭ считается методом выбора для диагностики атером аорты, имеющих характерный вид асимметричных, кальцинированных бляшек, выступающих в просвет аорты (12).

### **ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ**

Эхокардиография является интегральной частью процесса диагностики и лечения инфекционного эндокардита. Не вызывает сомнения, что диагноз остается клиническим, но выявление вегетаций с помощью эхокардиографии сегодня включено в большинство современных диагностических алгоритмов и стратегий лечения. Определяющим критерием эндокардита является инфекционная вегетация на клапане (рис. 16), и с помощью ТТЭ эти вегетации выявляются с довольно высокой чувствительностью (хотя у около 20% пациентов с доказанным эндокардитом нативного клапана при ТТЭ вегетации могут не выявляться).

ТЭЭ — существенно более точный, чем ТТЭ, метод визуализации вегетаций. Кроме того, ТЭЭ имеет существенные преимущества при выявлении клапанных абсцессов и эндокардита протезированного клапана (см. рис. 8А) (20). С помощью эхокардиографии также визуализируют ассоциированную патологию, а именно клапанную регургитацию, гнойный перикардит и внутрисердечную фистулу. Точная визуализация этих нарушений помогает определить тактику лечения, она полезна



**Рис. 16.** Парастернальное изображение подлинной оси, демонстрирующее вегетацию (стрелка) на передней створке митрального клапана.

AO — аорта;

LV — левый желудочек;

LA — левое предсердие.

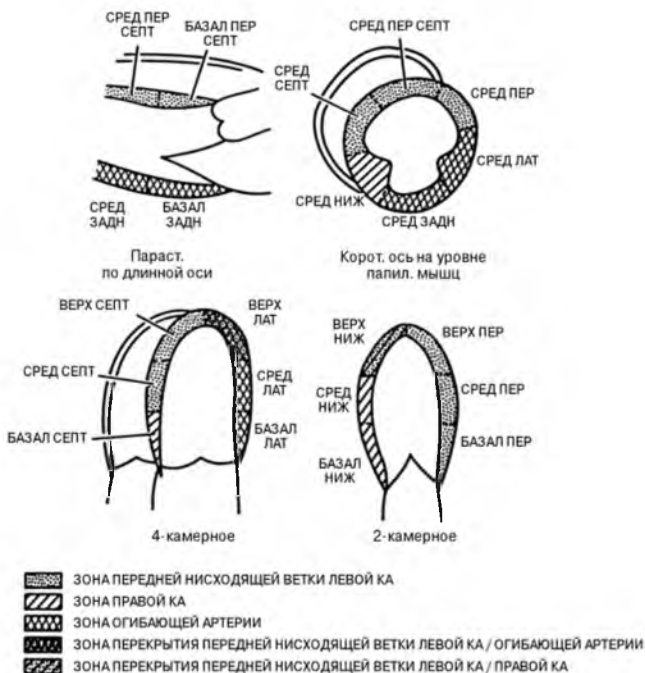
(Из источника 1, с разрешения.)

при оценке необходимости проведения кардиохирургического лечения. Распространенной клинической проблемой является правильное использование ТЭЭ у пациентов с эндокардитом. Разумный подход состоит в использовании ТЭ как первого скринингового метода у большинства пациентов с подозрением на эндокардит. Если при проведении ТЭ встречаются технические ограничения или находки неоднозначны либо выявляются вегетации у пациентов, имеющих высокий риск возникновения перивальвулярных осложнений, нужно выполнить ТЭЭ. Если при ТЭ вегетации не выявляются или вегетации выявлены у пациентов с низким риском осложнений, необходимости в проведении ТЭЭ, как правило, нет. Пациентам с высоким риском (а именно, с протезированными клапанами сердца, врожденными пороками сердца или при инфицировании вирулентным микроорганизмом) при серьезном подозрении на эндокардит нужно выполнять ТЭЭ, даже если при ТЭ вегетации не выявлены (20).

Несмотря на все технологические достижения, инфекционный эндокардит остается клиническим диагнозом, и значение метода эхокардиографии нельзя переоценивать. Миксоматозная дегенерация клапана может маскироваться под вегетации, а старую, зажившую вегетацию можно ошибочно интерпретировать как острое повреждение. Поэтому эхокардиографические данные нужно интерпретировать в контексте всех имеющихся клинических данных.

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Эхокардиография является важным методом для выявления и анализа ишемии и инфаркта миокарда (ИМ). Ишемия ЛЖ быстро приводит к дисфункции и гипокинезии вовлеченного сегмента желудочка. Если коронарный кровоток не был возобновлен, возникает постоянное повреждение с формированием зоны акинезии и утончением пораженного сегмента миокарда. Если удалось идентифицировать зону дисфункции миокарда, часто можно определить инфаркт-зависимую коронарную артерию (21). С помощью эхокардиографии выявляют эти нарушения, а также дилатацию ЛЖ и снижение фракции выброса, ассоциирующиеся с тяжелой ИБС. Миокард ЛЖ делят



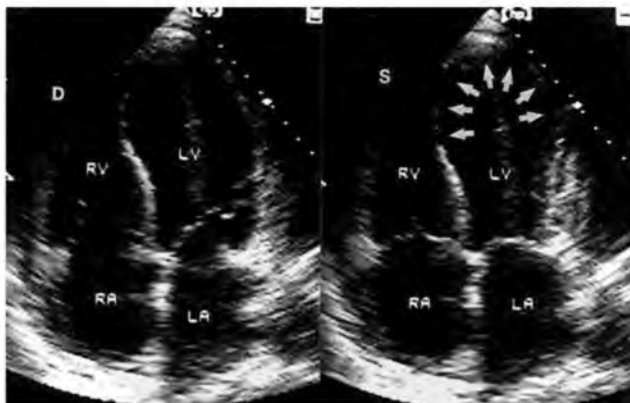
**Рис. 17.** Формат из шестнадцати сегментов для идентификации сегментов стенки левого желудочка. Также включены участки, снабжающиеся отдельными коронарными артериями. ПЕР — передний; СЕПТ — септальный; ЗАДН — задний; ЛАТ — латеральный; НИЖ — нижний; КА — коронарная артерия. (Из источника 21.)

на 16 сегментов в соответствии с форматом, принятым Американским обществом эхокардиографии (рис. 17) (21). Характеристика сокращения каждого из этих сегментов позволяет выполнить полуколичественную оценку сократимости ЛЖ по показателю сокращения стенки в баллах. Этот параметр используется для оценки прогноза как при остром ИМ, так и при хронической ИБС.

Кроме оценки степени повреждения при остром инфаркте миокарда, при эхокардиографии можно выявить также осложнения после ИМ. Легко визуализируются такие находки, как перикардиальный выпот (вследствие перикардита или разрыва свободной стенки ЛЖ), разрыв межжелудочковой перегородки, митральная регургитация (вследствие увеличения ЛЖ или ишемии папиллярной мышцы), псевдоаневризма ЛЖ и дисфункция ПЖ, ассоциированные с инфарктом нижней стенки ЛЖ. Также можно оценивать долговременное ремоделирование ЛЖ и формирование его аневризмы (рис. 18) (22).

### Стресс-эхокардиография

Для повышения точности диагностики ишемии миокарда эхокардиографию комбинируют с нагрузочным тестом (23). При этой методике на экране монитора



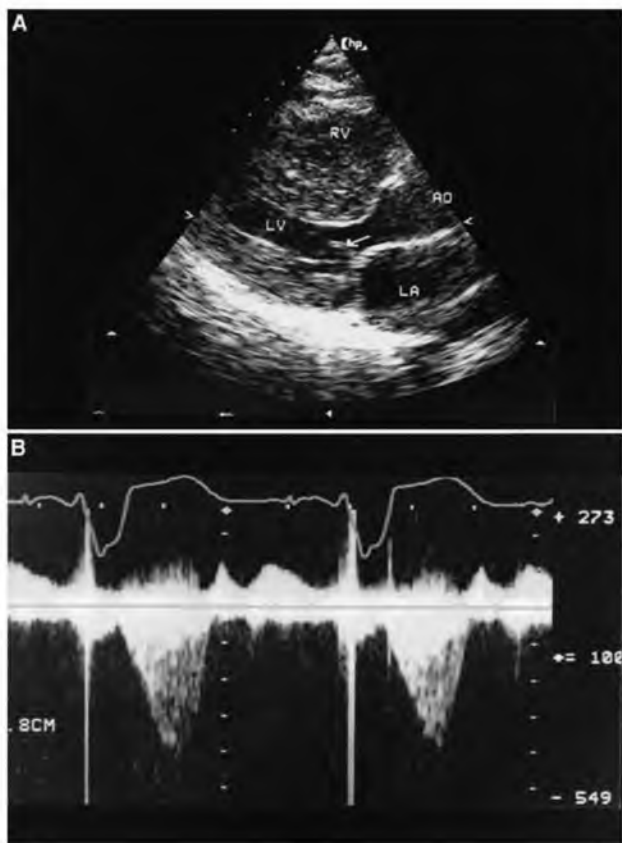
**Рис. 18.** Верхушечные четырехкамерные изображения большого переднего инфаркта с аневризмой. Диастола (D) показана слева, систола (S) — справа. Во время систолы основание желудочка сокращается (стрелки). RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LV — левый желудочек; LA — левое предсердие. (Из источника 1, с разрешения.)

проектируют рядом одновременно кинопетли двухмерных изображений, сделанных до или после (или во время) стресса. В норме миокард ЛЖ при нагрузке становится гиперкинетическим, а конечно-диастолический размер камеры ЛЖ уменьшается. Патологической считается индуцированная стрессом гипокинезия, и можно сделать предположение о пораженной коронарной артерии на основании той конкретной зоны (зон), в которой при стрессе возникает дисфункция. Нарушение сократимости множественных сегментов ЛЖ и его дилатация при нагрузке являются неблагоприятными находками, свидетельствующими о тяжелых стенозах во многих коронарных артериях и распространенной ишемии (23).

Стресс-эхокардиографию можно выполнить как с помощью физической нагрузки, так и при ступенчатой инфузии добутина. Оба типа стресса являются безопасными и хорошо переносятся, а показатели точности сопоставимы с показателями точности для стресс-теста в комбинации с радионуклидной визуализацией. Стресс-эхокардиография имеет несколько более низкую чувствительность, чем стресс-радионуклидная визуализация, однако несколько более высокую специфичность. Добутиновая эхокардиография играет важную роль в выявлении жизнеспособности миокарда и феномена «гибернации» (24). Такие технические инновации, как гармоническое изображение и контрастная эхокардиография, повысили точность и применимость стресс-эхокардиографии. В дополнение к этому, УЗ контрастные агенты помогают облегчить непосредственную количественную оценку перфузии миокарда во время стресса.

## КАРДИОМИОПАТИИ

Кардиомиопатии обычно разделяют на три категории: дилатационная (ДКМП), гипертрофическая (ГКМП) и рестриктивная (РКМП). Эхокардиография играет важную роль в их клинической оценке, обеспечивая информацию о размере камер, толщине стенок желудочков, поражении клапанов и систолической функции. В слу-



**Рис. 19.** (А) Парастернальное изображение по длинной оси (во время систолы) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Присутствует асимметричная гипертрофия перегородки, а также переднесистолическое движение передней створки митрального клапана (стрелка). (Б) Кривая, полученная при непрерывно-волновой доплерографии через выносящий тракт левого желудочка у пациента с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (из верхушечного положения датчика). По сравнению с клапанным аортальным стенозом, нарастание скорости замедлено (что отображает скорее динамическую, а не фиксированную обструкцию выносящего тракта ЛЖ). LV — левый желудочек; LA — левое предсердие; RV — правый желудочек; АО — аорта. (Из источника 1, с разрешения.)

чаяя классической ГКМП данных эхокардиографии может оказаться достаточно для установления диагноза. В то же время, в случаях ДКМП, РКМП и неклассического варианта ГКМП для установления окончательного диагноза может потребоваться дополнительная клиническая информация. Эти заболевания подробно обсуждаются в разделе 33. В данном подразделе мы в основном обратим внимание на УЗ характеристики кардиомиопатии.

### ***Гипертрофическая кардиомиопатия***

ГКМП является первичной патологией миокарда, проявляющейся беспричинной гипертрофией, которая часто непропорционально поражает перегородку. Первым и фундаментальным эхокардиографическим признаком является гипертрофия ЛЖ, часто крайне выраженная. При классическом варианте перегородка вовлечена в процесс больше, чем другие зоны миокарда (рис. 19А), но гипертрофия также может быть концентрической или верхушечной. Асимметричная гипертрофия перегородки приводит ко второму классическому УЗ признаку ГКМП — динамической обструкции ВТЛЖ. Это ассоциируется с переднесистолическим движением митрального клапана (см. рис. 19А, стрелка). Систолическое выпячивание патологически утолщенной перегородки в ВТЛЖ создает градиент давления посредством эффекта Вентури, в результате которого митральные створки притягиваются к межжелудочковой перегородке, вызывая динамическую обструкцию. Как и выраженная гипертрофия ЛЖ, переднесистолическое движение митральных створок не является патогномичным для ГКМП и может возникать при других состояниях, таких как гиповолемия и гипердинамические состояния (1).

Третьим проявлением классической ГКМП является среднесистолическое частичное закрытие аортального клапана. Оно наблюдается только в случаях обструктивной ГКМП и, вероятно, является проявлением внезапного позднесистолического падения давления, вызванного переднесистолическим движением митрального клапана. Поэтому при наличии такого признака вероятной является значимая обструкция ВТЛЖ (25). Четвертый признак ГКМП выявляется при непрерывно-волновой доплерографии, выполненной через ВТЛЖ. В норме скорость кровотока в этой области достигает пика в ранний период систолы и максимальная скорость составляет 1,7 м/с. При ГКМП с обструкцией ВТЛЖ пиковая систолическая скорость кровотока является патологически высокой. Но, в отличие от клапанного АС спектральная кривая при непрерывно-волновой доплерографии, выполненной через ВТЛЖ, при ГКМП достигает своего пика в поздний период систолы, создавая характерный «саблезубый» тип (рис. 19В). При катетеризации можно предвидеть такой тип доплеровской кривой, поскольку градиент в выносящем тракте в ранней систоле существенно не повышен, но резко повышается в середине и поздней систоле вследствие динамической обструкции. С помощью пиковой скорости кровотока, определенной методом постоянной доплерографии, по модифицированному уравнению Бернулли рассчитывают систолический градиент давления в ВТЛЖ. Однако в недавних исследованиях сделано предположение, что такой расчет градиента не всегда может быть точным при ГКМП.

### ***Дилатационная кардиомиопатия***

Эхокардиографические находки при ДКМП включают дилатацию всех четырех камер сердца и выраженное увеличение полости ЛЖ. Систолическая функция снижена, зачастую значительно. Кроме того, стенки ЛЖ зачастую истончены, с сопутствующим увеличением левого предсердия, ограниченным открытием митрального и аортального клапана (вследствие низкого ударного объема) и дилатацией кольца митрального клапана (с вторичной митральной регургитацией) (26). К сожалению, эти находки не являются специфическими для ДКМП и могут быть вызваны тяжелой ИБС, вирусным миокардитом, сердечными токсинами и дефицитом некоторых питательных веществ. ИБС часто можно заподозрить по наличию региональной дисфункции ЛЖ, но эта находка не всегда надежна. При ДКМП часто встречается диастолическая дисфункция, и доплеровское исследование трансмитрального по-



**Рис. 20.** Верхушечное четырехкамерное изображение при амилоидозе сердца.

RV — правый желудочек;

RA — правое предсердие;

LA — левое предсердие;

LV — левый желудочек.

(Из источника 1, с разрешения.)

тока может продемонстрировать патологическое расслабление, рестриктивный или «псевдонормальный» тип, в зависимости от давления в левом предсердии, состояния пред- и посленагрузки. Рестриктивный тип кровотока через митральный клапан ассоциируется с плохим прогнозом при ДКМП.

### ***Рестриктивная кардиомиопатия***

РКМП — довольно редко встречающееся состояние, характеризующееся при УЗ исследовании (1) диффузным увеличением толщины стенки ЛЖ при отсутствии выраженной дилатации камеры и (2) выраженным увеличением обоих предсердий (27). Систолическая функция может быть нормальной или умеренно сниженной. Допплеровское исследование кровотока через митральный клапан может продемонстрировать нарушения расслабления в ранний период течения РКМП. По мере прогрессирования заболевания постепенно формируется рестриктивный тип. РКМП может быть идиопатической или формироваться вследствие инфильтративных заболеваний, таких как гемохроматоз и гиперэозинофильный эндокардит. Однако наиболее частой причиной РКМП является амилоидоз, вызывающий бивентрикулярную гипертрофию и диффузное утолщение межпредсердной перегородки и сердечных клапанов (рис. 20). При амилоидозе описывали УЗ вид миокарда наподобие «матового стекла» или крапчатого миокарда, но этот признак имеет минимальную клиническую пользу. Как и при других кардиомиопатиях, эхокардиографические находки при РКМП часто помогают в установлении диагноза, но они по сути своей неспецифичны.

### **ОБРАЗОВАНИЯ В СЕРДЦЕ**

Эхокардиография стала методом выбора для выявления внутрисердечных тромбов, вегетаций и опухолей. С помощью эхокардиографии также удается визуализи-

ровать большое количество псевдообразований или доброкачественных анатомических вариантов, а именно: избыточный евстахиевый клапан, сетку Хиари, заметный модераторный тяж в ПЖ и псевдохорды в ЛЖ. С помощью ультразвука также можно выявить внутрисердечные посторонние тела, включая электроды пейсмейкера, внутрисердечные катетеры и эндомикардиальные биооптомы.

### **Внутрисердечные тромбы**

Тромбы могут возникать в любой камере сердца и приводить к эмболическим событиям (28). Основные предрасполагающие факторы для формирования внутрисердечных тромбов: низкий сердечный выброс, локализованный стаз кровотока и повреждение миокарда. Эхокардиографический вид тромба вполне разнообразный: тромбы могут быть полностью мобильными или фиксированными к эндокарду, ламинарными и иметь гомогенную плотность либо гетерогенными, с участками центрального размягчения или кальциноза. В типичных случаях при УЗ исследовании тромбы имеют четко определяемые границы и должны визуализироваться во множественных плоскостях сканирования (28).

Тромбы в правых отделах сердца зачастую ламинарные, но могут быть вполне мобильными (особенно венозные тромбозомы, мигрировавшие в правые отделы сердца), они увеличивают риск тромбозомы легочной артерии. Тромбы в левом предсердии чаще всего возникают при систолической дисфункции ЛЖ, митральном стенозе, фибрилляции предсердий и выраженном увеличении левого предсердия. ТЭЭ имеет явные преимущества перед ТТЭ относительно выявления этих тромбов, в особенности локализующихся в ушке левого предсердия (см. рис. 8В). Поскольку примерно 50% тромбов в левом предсердии находятся именно в ушке, методом выбора для их выявления является ТЭЭ. Тромбы в левом предсердии часто сопровождаются спонтанным УЗ контрастированием (или «дымом») в левом предсердии, что свидетельствует о стагнации кровотока и повышенной вероятности эмболических событий.

Тромбы в ЛЖ обычно возникают в условиях систолической дисфункции (28), в том числе при ДКМП, остром ИМ и хронической аневризме ЛЖ. Большинство тромбов в ЛЖ локализуется в области верхушки и, таким образом, они лучше всего визуализируются с верхушечных подходов. Тромбы в ЛЖ могут быть ламинарными и фиксированными, выпячивающимися в полость ЛЖ или мобильными, а по УЗ плотности — гомогенными или гетерогенными. Иногда имитировать верхушечные тромбы могут артефакты. Истинный тромб ЛЖ имеет плотность, отличающуюся от плотности миокарда, он движется конкордантно с подлежащей тканью миокарда и визуализируется во многих плоскостях сканирования. И наконец, тромбы в ЛЖ редко возникают в зонах нормально функционирующего миокарда.

### **Опухоли сердца**

Опухоли сердца могут быть доброкачественными или злокачественными; злокачественные опухоли могут быть первичными, метастатическими или появившимися в результате непосредственного распространения из соседних опухолей. Хотя первичные злокачественные образования сердца крайне редки, метастазирование в сердце при раке легких, раке грудной железы, лимфоме или меланоме встречается довольно часто, особенно в поздних стадиях заболевания. Такие опухоли можно увидеть в пределах камер сердца, но вовлечение перикарда или эпикарда встречается чаще.

Миксомы — наиболее распространенные первичные опухоли сердца, около 75% миксом выявляют в левом предсердии (29). При двухмерном изображении эти опухоли обычно выглядят желатиноподобными, крапчатыми и иногда глобулярными.





**Рис. 21.** Верхушечное четырехкамерное изображение большой миксомы левого предсердия (стрелки), присоединенной к латеральной стенке левого предсердия (LA). RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LV — левый желудочек; PE — перикардиальный выпот; PL EFFUSION — плевральный выпот. (Из источника 1, с разрешения.)

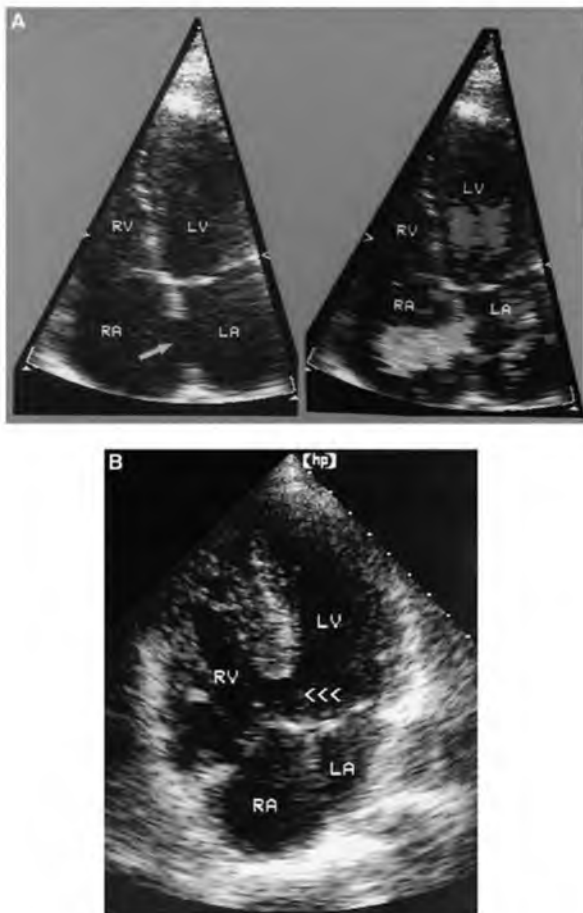
Часто выявляют гетерогенность ткани, но кальцинаты встречаются редко. Хотя миксомы могут происходить из любого участка стенки предсердия, миксомы обычно присоединены своей ножкой к межпредсердной перегородке. Большие миксомы практически всегда мобильны и могут двигаться назад и вперед в область кольца митрального клапана. При доплеровском исследовании можно выявить клапанную регургитацию, обструкцию или их сочетание. Большинство больших миксом можно с точностью выявлять при ТТЭ (рис. 21), однако для выявления небольших опухолей преимущества имеет ТЭЭ (29). Менее распространены такие доброкачественные опухоли сердца, как рабдомиомы (ассоциируются с туберозным склерозом), фибромы (которые имеют тенденцию расти в пределах стенки ЛЖ) и папиллярные фиброэластомы (растущие на клапанах и имеющие тенденцию вызывать системные эмболии).

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

В этом подразделе мы остановимся в основном на эхокардиографическом распознавании более распространенных врожденных пороков, встречающихся у взрослых.

### *Дефект межпредсердной перегородки*

Большинство вторичных и первичных дефектов межпредсердной перегородки (ДМПП) легко выявляются при ТТЭ (30). Однако дефекты венозного синуса иногда сложно выявить без ТЭЭ. Поскольку нормальная МПП тонкая и при верхушечном положении датчика идет параллельно УЗ лучу, артефактное выпадение эхосигналов в области овальной ямки можно ошибочно принять за ДМПП. Поэтому преимущество имеет субкостальный подход. Вторичные дефекты (наиболее распространенная форма ДМПП) характеризуются локализованным отсутствием ткани в средней части МПП (рис. 22А; см. цветную вкладку 3). Отсутствие какой-либо ткани МПП, находящейся между дефектом и основанием межжелудочковой перегородки (МЖП), наряду с отсутствием нормального смещения кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки свидетельствует о первичном дефекте МПП.



**Рис. 22.** (А) Верхушечное четырехкамерное изображение вторичного дефекта межпредсердной перегородки. Слева присутствует дефект в средней части межпредсердной перегородки (стрелки). Справа представлен цветной кровоток через шунт. RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (См. цветную вкладку 4). (В) Верхушечное четырехкамерное изображение дефекта в приносящем отделе МЖП. RV — правый желудочек; RA — правое предсердие; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек. (Из источника 1, с разрешения.)

При первичном дефекте МПП часто наблюдаются расщепленная передняя створка митрального клапана, митральная регургитация и дефект приносящего отдела МЖП. Дефекты венозного синуса выявляются в верхних и задних участках МПП и обычно ассоциируются с аномальным дренажом одной или более легочных вен в правое предсердие (1).

Дополнительные находки, которые выявляются при ДМПП с помощью двухмерной эхокардиографии, это увеличение ПЖ и правого предсердия, уплощение МЖП и ее парадоксальное движение. При доплерографии часто выявляют кровоток через дефект, но приток крови в предсердия из полых вен и легочных вен иногда может имитировать ДМПП. Чтобы избежать ложной диагностики ДМПП, рекомендуют проводить внутривенную инъекцию «возбужденного» физраствора (см. «Контрастная эхокардиография»). И наконец, у пациентов с ДМПП или другими внутрисердечными шунтами можно использовать доплерографию и двухмерное изображение, чтобы ориентировочно оценить соотношение легочного кровотока к системному.

### ***Дефект межжелудочковой перегородки***

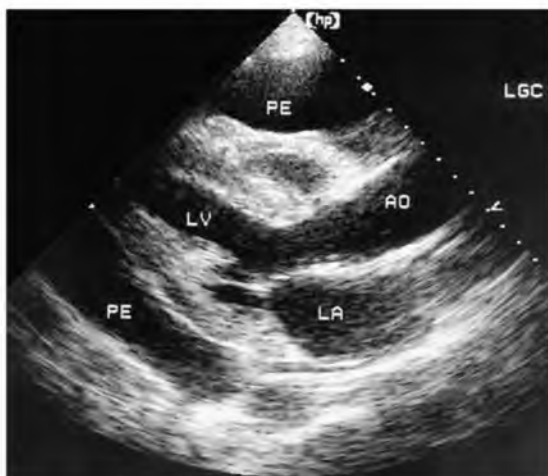
Большинство дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у взрослых являются перимембранозными. Дефекты приносящего отдела перегородки (АВ канал), трабекулярные и дефекты выносящего тракта (надгребешковые) встречаются намного реже. Хотя большие ДМЖП часто удается визуализировать с помощью отдельно взятой двухмерной визуализации (рис. 22В), важным компонентом исследования для выявления маленьких дефектов является цветное доплеровское картирование кровотока (31). С помощью непрерывно-волновой доплерографии можно измерить пиковую скорость систолического кровотока через ДМЖП, а это позволяет, используя модифицированное уравнение Бернулли, оценить градиент давления между двумя желудочками (оценочное систолическое давление в ПЖ равно разнице систолического артериального давления и рассчитанного градиента Бернулли) (9). При двухмерном изображении и доплерографии обнаруживают также увеличение сердца (вероятно, вследствие перегрузки ПЖ давлением), аномалии митрального и трикуспидального клапанов и регургитацию, сопутствующий ДМПП (наиболее часто при дефектах приносящего отдела МЖП), аневризмы МЖП и аортальную недостаточность (особенно при надгребешковых ДМЖП). При внутривенной инъекции «возбужденного» физраствора иногда удается визуализировать «негативные» контрастные потоки в области правожелудочковой части МЖП.

### ***Открытый артериальный проток***

Открытый артериальный проток является соединением между дистальным аспектом дуги аорты и легочной артерией (обычно сразу слева от места ее бифуркации). При двухмерной визуализации иногда удается выявить открытый артериальный проток, но цветное доплеровское картирование с существенно большей вероятностью позволяет продемонстрировать характерный диастолический кровоток с высокой скоростью в проксимальном отделе легочной артерии (32). Дополнительные находки при двухмерной визуализации включают увеличение ЛЖ и его объемную перегрузку. Если развивается синдром Эйзенменгера, правые отделы сердца увеличиваются, а дилатация ЛЖ может в некоторой степени уменьшиться. Таким образом, отсутствие увеличения ЛЖ или ПЖ свидетельствует о том, что шунт небольшой.

### ***Аномалии конотрункуса и аорты***

Наиболее распространенной врожденной аномалией сердца у взрослых является двустворчатый аортальный клапан (распространенность от 1 до 2% у мужчин и несколько меньше у женщин). Эта аномалия часто ассоциируется с аортальной недостаточностью или стенозом, а также с коарктацией аорты. Тетрада Фалло является одной из наиболее частых аномалий конотрункуса. Классические эхокардиографические признаки включают большой перимембранозный ДМЖП, стеноз легочной



**Рис. 23.** Парастеральное изображение по длинной оси большого перикардиального выпота (PE). LV — левый желудочек; LA — левое предсердие; AO — аорта. (Из источника 1, с разрешения.)

артерии, увеличение и гипертрофию ПЖ, а также переднее смещение аортального клапана. Коарктацию аорты, которая часто ассоциируется с двухстворчатым аортальным клапаном, лучше всего визуализировать из супрастернального подхода. Коарктацию иногда можно выявить при двухмерном изображении, однако оценку нисходящего отдела аорты обычно ограничивают акустическое затенение и выпадение эхосигналов. Допплеровская оценка является более надежной и позволяет продемонстрировать патологически высокую скорость кровотока в нисходящем отделе аорты. Классической находкой при коарктации является голодиастолический антеградный кровоток в нисходящем отделе аорты, свидетельствующий о градиенте давления в течение диастолы и, таким образом, о тяжелой коарктации. Еще одной врожденной аномалией, которую иногда можно выявить у взрослого пациента, является аномалия Эбштейна. При двухмерной визуализации в классических случаях обнаруживается деформация трикуспидального клапана, включающая удлиненную переднюю створку и смещение в направлении верхушки септальной створки. Кроме того, выявляют увеличение правых отделов сердца и трикуспидальную регургитацию. Дефект МПП присутствует у небольшого, но довольно существенного числа таких пациентов.

### ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА

Эхокардиография является точным и надежным методом выявления перикардиального выпота, интраперикардиальных образований и тампонады сердца. Перикардиальный выпот определяют как «темное», или эксовольное пространство, граничащее непосредственно с эпикардом (рис. 23). Перикардиальный выпот может быть концентрическим или локальным, его размер существенно колеблется. Большие, нелокализованные выпоты обычно содержат по меньшей мере 400 мл жид-

кости и часто позволяют сердцу двигаться свободно в пределах перикардального пространства. Множественные фибриновые тяжи в перикардальном выпоте повышают вероятность инфекции, кровоизлияния или злокачественного заболевания.

Имеется несколько эхокардиографических ключей к выявлению тампонады. Чувствительным, хотя и неспецифическим признаком повышенного давления в полости перикарда является коллапс стенки правого предсердия (особенно с ассоциированной тахикардией). Более специфический признак тампонады — диастолический коллапс, или компрессия свободной стенки ЛЖ, свидетельствующая о существенном повышении внутриперикардального давления. И наконец, исследование с помощью импульсной доплерографии кровотока через митральный клапан при тампонаде сердца позволяет продемонстрировать патологическую вариабельность пиковой скорости при дыхании (33). Вариабельность пиковой скорости E при дыхании, превышающая 20%, свидетельствует о тампонаде сердца при наличии выпота и о перикардальной констрикции, когда выпот отсутствует или минимальный. Эта доплеровская находка ценна для дифференциации констриктивного перикардита от рестриктивной кардиомиопатии, поскольку повышенные дыхательные колебания скорости кровотока через митральный клапан при этом заболевании не выявляются (34).

## ЛИТЕРАТУРА

- DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R, et al., eds. *Hurst's The Heart*, 11th ed. McGraw-Hill: New York, 2004, pp. 351-465.
- Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography: nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212
- Thomas JD, Miller DN. Tissue harmonic imaging: why does it work? *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:803-805.
- Burns PM. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 1987;15:567-580.
- Nishimura RA, Miller FA Jr, Callahan MJ, et al. Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique, and application. *Mayo Clin Proc* 1985;60:321-343.
- Bom K, deBoo J, Rijsterborgh H. On the aliasing problem in pulsed Doppler cardiac studies. *J Clin Ultrasound* 1984;12:559-567.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. *Circulation* 2002;105:1387-1393.
- Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults. Noninvasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1985;54:396-404.
- Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: a direct application of the continuity equation. *Circulation* 1986;73:964-969.
- Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1995;332:1268-1279.
- Blanchard DG, Kimura BJ, Dittrich HC, DeMaria AN. Transesophageal echocardiography of the aorta. *JAMA* 1994;272:546-551.
- Seward JB, Douglas PS, Erbel R, et al. Hand-carried cardiac ultrasound (HCU) device: recommendations regarding new technology. A report from the echocardiography task force on new technology of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:369-373.
- Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3:356-366.
- Galiuto L, DeMaria AN, May-Newton K, et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-reperfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1096-1101.
- Glover MU, Warren SE, Viegas WWR, et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic correlation with findings at catheterization and surgery in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1983;105:98-102.
- Halle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation* 1979;60:1096-1104.
- Spain MG, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:585.
- Bargiggia CS, Tronconi L, Sahn DJ, et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991;84:1481-1489.
- Sawhney NS, DeMaria AN, Blanchard DG. Aortic intramural hematoma: an increasingly recognized and potentially fatal entity. *Chest* 2001;120:1340-1346.
- Yorchuk KJ, Chan K-L. Application of transthoracic and transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;14:294-308.
- Segar DS, Brown SC, Savada SC, et al. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1197-1202.
- Matsumoto M, Watanabe E, Gotto A, et al. Left ventricular aneurysm and the prediction of left ventricular enlargement studied by two-dimensional echocardiography: quantitative assessment of aneurysm size in relation to clinical course. *Circulation* 1985;72:280-286.
- Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, et al. Exercise echocardiography versus Tl-201 single photon emission computerized tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1026-1031.
- Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization: comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium 201 SPECT, thallium-201 stress reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:558-564.
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-1692.

26. Shah PM. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1985;1:20-27.
27. Picano E, Pinamonti B, Ferdeghini EM, et al. Two-dimensional echocardiography in myocardial amyloidosis. *Echocardiography* 1991;8:253-262.
28. Haugland JM, Asinger RW, Mikeil FL, et al. Embolic potential of left ventricular thrombi: detection by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1984;70:588-598.
29. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995;16:10-1617.
30. Shub C, Dimopoulos IN, Seward JB, et al. Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: experience with 154 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:127-135.
31. Linker DT, Rossvoll O, Chapman JV, Angelsen B. Sensitivity and speed of color Doppler flow mapping compared with continuous wave Doppler for the detection of ventricular septal defects. *Br Heart J* 1991;65:201-203.
32. Liao P-K, Su W-J, Hung J-S. Doppler echocardiographic flow characteristics of isolated patent ductus arteriosus: better delineation by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1285-1291.
33. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1020-1030.
34. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:154-162.
35. Fisher EA, Stahl JA, Budd JH, Goldman ME. Transesophageal echocardiography: procedures and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1333-1348.

### РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R, et al., eds. *Hurst's The Heart*, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2004, pp. 351-465.
- Blanchard DG, DeMaria AN. Cardiac and extracardiac masses: echocardiographic evaluation. In: Skorton DJ, Schelbert HR, Wolf CL, Brundage BH, eds. *Marcus' Cardiac Imaging*, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, pp. 452-480.
- Nishimura RA, Miller FA Jr, Callahan M, et al. Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique, and application. *Mayo Clin Proc* 1985;60:321-343.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АН	— аортальная недостаточность
АС	— аортальный стеноз
ВПВ	— верхняя полая вена
ВТЛЖ	— выносящий тракт левого желудочка
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП	— дилатационная кардиомиопатия
ДМЖП	— дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
КМП	— кардиомиопатия
ЛА	— легочная артерия
ЛВЛВ	— левая верхняя легочная вена
ЛЖ	— левый желудочек
ЛП	— левое предсердие
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МН	— митральная недостаточность
МПП	— межпредсердная перегородка
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— митральный стеноз
НПВ	— нижняя полая вена
ОАП	— открытый артериальный проток
ПВЛВ	— правая верхняя легочная вена
ПЖ	— правый желудочек
ПП	— правое предсердие
РКМП	— рестриктивная кардиомиопатия
ТК	— трикуспидальный клапан
ТТЭ	— трансторакальная эхокардиография
ТЭЭ	— трансозофагеальная эхокардиография
УЛП	— ушко левого предсердия

*Gregory Engel, MD u Victor Froelicher, MD***ВВЕДЕНИЕ**

Физическую нагрузку можно рассматривать как истинный тест для сердца, поскольку она является наиболее распространенным ежедневным стрессом у человека. Проба с физической нагрузкой является наиболее практичной и полезной процедурой при клинической оценке состояния сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на появление в последние годы многих технологических новшеств, связанных с диагностикой и лечением сердечно-сосудистых заболеваний, проба с нагрузкой остается важным диагностическим средством. Разноплановое применение, широкая доступность и большое количество получаемой клинически полезной информации и сегодня делают пробу с нагрузкой важным этапом перед принятием решения о выполнении более дорогих и инвазивных вмешательств. Однако большое число подходов к выполнению пробы с физической нагрузкой было недостатком для ее правильного применения. Были разработаны отличные рекомендации, базирующиеся на множестве клинических исследований, проведенных за последние 20 лет, и они привели к большому единообразию методики проведения пробы с физической нагрузкой.

**ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРОБЫ  
С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ**

На удивление, стандартная проба с нагрузкой имеет характеристики, мало отличающиеся от более новых и более дорогих тестов. В таблице 1 приведен перечень ее преимуществ и недостатков.

**ПОКАЗАНИЯ**

Распространенные сферы клинического применения пробы с нагрузкой, которые будут обсуждаться в этом разделе, — диагностика и определение прогноза. Другие применения, представленные в таблице 2, обсуждаются в иных источниках (1). Относительно установления диагноза и определения прогноза мы будем следовать рекомендациям ACC/ANA (2).

**МЕТОДЫ*****Предосторожности относительно безопасности и риски***

Предосторожности относительно безопасности, отмеченные Американской кардиологической ассоциацией, очень четко определяют требования для проведения пробы с нагрузкой. В наличии должно быть все необходимое для проведения сердечно-сосудистой реанимации и должны проводиться регулярные тренировки

**Таблица 1**  
**Преимущества и недостатки стандартной пробы с нагрузкой**

Преимущества
Низкая стоимость
Удобство
Доступность оборудования
Наличие обученного персонала
Можно определить толерантность к физической нагрузке
Приемлемость пациентами
Для выполнения требует менее часа
Недостатки
Относительно ограниченные чувствительность и специфичность
Не определяет локализации ишемии или коронарных повреждений
Не обеспечивает оценки функции ЛЖ
Не подходит для определенных групп
Требует сотрудничества и способности к энергичной ходьбе

**Таблица 2**  
**Дополнительное применение пробы с нагрузкой**

Оценка лечения
Определение толерантности к физической нагрузке
После инфаркта миокарда
Скрининг
Сердечная реабилитация
Определение программы физических нагрузок
Оценка аритмии
Перебегающая хромота
Оценка до операции

для подтверждения готовности к возникновению неотложного сердечного состояния как персонала, так и оборудования. Классический обзор клинических отделений, где проводятся пробы с нагрузкой (Rochmis и Blackburn [3]), продемонстрировал, что проба с физической нагрузкой является безопасной процедурой и сопровождается приблизительно одной смертью и пятью нефатальными осложнениями на 10 000 проб. Проба с максимальной физической нагрузкой сегодня является более безопасной, чем 20 лет назад, что, вероятно, является следствием более обширных знаний персонала относительно показаний, противопоказаний и конечных точек. L. Gibbons и соавторы (4) проанализировали 71 914 проб, выполненных на протяжении 16 лет, и сообщили, что частота осложнений составляла лишь 0,8 на 10 000 проб. Однако нельзя игнорировать риск проведения пробы с нагрузкой у пациента с ишемической болезнью сердца, даже учитывая отличный профиль безопасности этого исследования. Согласно оценке L. A. Cobb и W. D. Weaver (5), риск возникновения аритмических событий может увеличиваться в 100 раз в восстановительном периоде.

Большинства проблем можно избежать, если рядом с пациентом находится опытный врач или медсестра, измеряющая артериальное давление и оценивающая состояние пациента во время проведения пробы. Регистрирующее устройство и тредмил должны управляться специальным сотрудником, делающим соответствующие записи ЭКГ, вносящим данные в регистрационную форму и предупреждающим врача о любых нарушениях, которые появляются на мониторе. Если вид пациента вызывает тревогу, падает или достигает плато уровень систолического артериального давления, возникают серьезные изменения ЭКГ, возникает боль в грудной клетке или она становится более выраженной, чем обычно, или если пациент желает прекратить нагрузку по любой причине, пробу нужно прекратить даже при субмаксимальном уровне нагрузки. В большинстве случаев предпосылки отдают ограничен-



**Таблица 3**  
**Противопоказания к пробе с нагрузкой**

---

Абсолютные
Острый инфаркт миокарда (в пределах 2 дней)
Нестабильная стенокардия, не стабилизированная медикаментозным лечением
Неконтролируемые сердечные аритмии, вызывающие симптомы или гемодинамическую нестабильность
Симптомный тяжелый аортальный стеноз
Неконтролируемая симптомная сердечная недостаточность
Острая тромбоэмболия легочной артерии или инфаркт легкого
Острый миокардит или перикардит
Относительные <sup>а</sup>
Стеноз основного ствола левой коронарной артерии или его эквивалент
Средней тяжести стенотическое поражение клапанов сердца
Электролитные нарушения
Тяжелая артериальная гипертензия <sup>б</sup>
Тахикардия или брадикардия
Гипертрофическая кардиомиопатия
или другие формы обструкции выносящего тракта левого желудочка
Ментальные или физические нарушения, которые не позволяют адекватно выполнять нагрузку
Атриовентрикулярная блокада высокой степени

---

<sup>а</sup> Относительные противопоказания можно не учитывать, если польза пробы превышает риски.

<sup>б</sup> При отсутствии определенных доказательств разумным критерием можно считать систолическое артериальное давление 200 мм рт. ст. и диастолическое 110 мм рт. ст.

ной симптомами пробе с максимальной нагрузкой, но обычно советуют прекратить пробу, если возникает дополнительная элевация сегмента ST на 2 мм или горизонтальная либо нисходящая депрессия сегмента ST на 2 мм. У некоторых пациентов с высоким риском, согласно их анамнезу заболевания, советуют прекращать пробу при достижении субмаксимальных уровней нагрузки, поскольку выраженная депрессия сегмента ST, аритмия или их сочетание довольно часто возникают лишь после прекращения нагрузки. Если пациент безопасно перенес субмаксимальную нагрузку, но нужна оценка переносимости максимальной нагрузки или другая информация, лучше повторить пробу позже.

Проба с нагрузкой должна являться как бы продолжением анамнеза и физикального исследования. Врач получает наиболее полную информацию, когда он присутствует при проведении пробы, общается с пациентом и наблюдает за ним. Перед пробой с нагрузкой обязательно нужно провести физикальное обследование, чтобы исключить выраженный стеноз аортального клапана. Таким образом обеспечивается безопасность пациента и оптимальный объем информации. В некоторых ситуациях, например, когда проводится скрининг лиц без симптомов и без признаков патологии или выполняется повторный тредмил-тест у пациента, состояние которого стабильно, врач может не присутствовать при проведении пробы, но должен находиться поблизости и быть готовым быстро среагировать на нестандартную ситуацию. Реакция врача на признаки или симптомы пациента должна определяться информацией, полученной у пациента относительно его физической активности. Если патологические находки появляются на уровнях нагрузки, которые пациент обычно выполняет, может не возникнуть необходимость в прекращении пробы. Кроме того, анамнез физической активности пациента помогает определить соответствующие уровни нагрузки при выполнении пробы.

### **Противопоказания**

В таблице 3 представлены абсолютные и относительные противопоказания к выполнению пробы с нагрузкой. Клиническое суждение грамотного врача имеет самое



крайняя прием  $\beta$ -адреноблокаторов перед пробой, поскольку прекращение приема  $\beta$ -блокаторов может ассоциироваться с угрожающим жизни феноменом рикошета. При необходимости прекращения их приема это нужно делать постепенно, при этом за процессом уменьшения дозы должны внимательно следить врач или медсестра.

### Протоколы

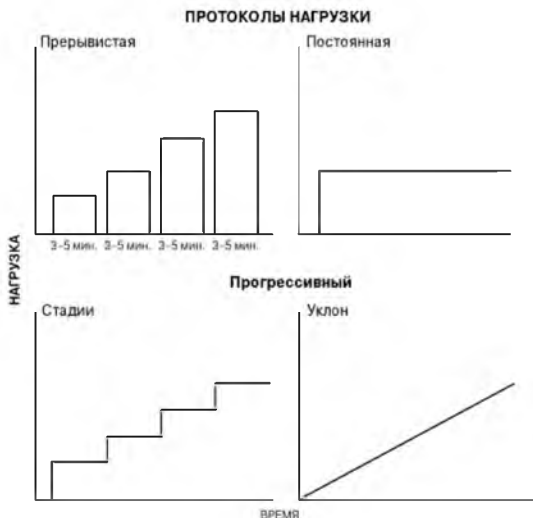
Использование многих различных протоколов физической нагрузки вызвало некоторое замешательство относительно того, как врачи должны сравнивать результаты проб у разных пациентов и серийных проб у одного и того же пациента. Наиболее распространенные протоколы, их стадии и прогнозируемое потребление кислорода на каждой стадии показаны на рисунке 1. Когда проба с тредмилом и велоэргометром впервые была внедрена в клиническую практику, практические врачи приняли протоколы, используемые основными исследователями, а именно Balke (7), Astrand (8), Bruce (9) Ellestad (10), а также их сотрудниками. В 1980 году Stuart и Ellestad провели обзор 1375 лабораторий в Северной Америке, где выполнялись пробы с нагрузкой, и сообщили, что из тех лабораторий, где использовался тредмил-тест, 65,5% для рутинного клинического тестирования использовали протокол по Брюсу (11). В этом протоколе каждые 3 минуты нагрузку увеличивают на относительно большие и неравные величины — от 2 до 3 метаболических эквивалентов (MET). Показано, что такие большие и неравные увеличения нагрузки приводят к переоценке толерантности к физической нагрузке (12). Поэтому исследователи рекомендуют протоколы с меньшими и более равномерными приростами нагрузки (13, 14).

### Проба с уклоном

Подход к проведению пробы с нагрузкой, вызвавший довольно большой интерес, это протокол «пробы с уклоном» (*ramp protocol*). При проведении данной пробы с нагрузкой выполняемая работа увеличивается постоянно и непрерывно (рис. 2). Недавние требования «оптимизировать» нагрузочное тестирование легче будет выполнить при использовании подхода «пробы с уклоном», поскольку прирост нагрузки небольшой, есть возможность индивидуализировать увеличение нагрузки и стремиться к определенной длительности выполнения конкретной пробы.

Для изучения этого вопроса в нашей лаборатории сравнили протоколы тредмил- и велоэргометрической пробы с более часто используемыми в клиниках (15). Десять пациентов с хронической сердечной недостаточностью, 10 — с ИБС, у которых при нагрузке возникала стенокардия, 10 — с ИБС, которые при нагрузке не имели симптомов, и 10 подобранных по возрасту здоровых лиц выполнили три пробы на велоэргометре (25 Вт/ступени по 2 мин, 50 Вт / ступени по 2 мин и «проба с уклоном») и три вида пробы на тредмиле (Bruce, Balke и «проба с уклоном»); пробы выполнялись в рандомизированном порядке в различные дни. Для «проб с уклоном» на велоэргометре и тредмиле прирост нагрузки индивидуализировался таким образом, чтобы для каждого лица длительность пробы составляла приблизительно 10 мин. Максимальное потребление кислорода было существенно выше (на 18%) для взятых вместе проб на тредмиле, по сравнению с пробами на велоэргометре, что подтверждало предыдущие наблюдения. Наблюдались лишь минимальные отличия максимального потребления кислорода между различными видами проб на тредмиле и проб на велоэргометре.

Поскольку такой подход, как нам кажется, обеспечивает ряд преимуществ, мы сегодня выполняем все наши клинические и исследовательские пробы с нагрузкой с использованием «уклона». Такой подход является эмпирическим и нужны данные



**Рис. 2.** «Протокол уклона» — подход к пробе с нагрузкой, вызвавший большой интерес. При нем нагрузка увеличивается постоянно и непрерывно.

других лабораторий для подтверждения его пользы. Несколько производителей медицинской аппаратуры разработали тредмилы, которые могут выполнять «пробу с уклоном», но на любом тредмиле можно вручную производить простое индивидуализированное постепенное увеличение наклона и скорости.

### ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ

Рассчитанные по возрасту целевые уровни максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) относительно бесполезны для решения клинических задач. В популяционных исследованиях постоянно выявлялась относительно плохая связь между максимальной ЧСС и возрастом. Обычно коэффициенты корреляции составляют  $-0,4$ , со стандартной ошибкой оценки 10–25 ударов в минуту. Поскольку предварительное определение максимальной ЧСС является очень неточным, нагрузка должна ограничиваться симптомами, а не быть нацеленной на достижение определенной ЧСС.

Гипотензия при нагрузке, которая лучше всего определяется как снижение систолического артериального давления ниже показателя в покое в вертикальном положении или его снижение на 20 мм рт. ст. после начального подъема, является очень сильным предиктором ангиографически тяжелой ИБС и плохого прогноза. Неспособность систолического артериального давления повышаться является особенно тревожным признаком после инфаркта миокарда (ИМ). Пока не будет проведена адекватная проверка автоматических приборов для измерения артериального давления (АД), мы настоятельно рекомендуем измерять АД вручную с помощью манжеты и стетоскопа.

### **Толерантность к физической нагрузке**

МЕТ является единицей базального потребления кислорода, соответствующая примерно 3,5 мл кислорода на килограмм массы тела в минуту. Это приблизительно то количество кислорода, которое необходимо для поддержания жизни в состоянии покоя. Максимальное потребление кислорода индивидом обычно оценивают по достигнутой величине нагрузки, используя формулу, основанную на скорости и степени подъема. Наиболее точно максимальное потребление кислорода можно определить путем непосредственного измерения, с помощью методик оценки обмена газов в выдыхаемом воздухе. При определенных обстоятельствах, где очень важна точность, например, у спортсменов, при выполнении научных исследований и у кандидатов для проведения трансплантации сердца, важное значение имеет непосредственное измерение.

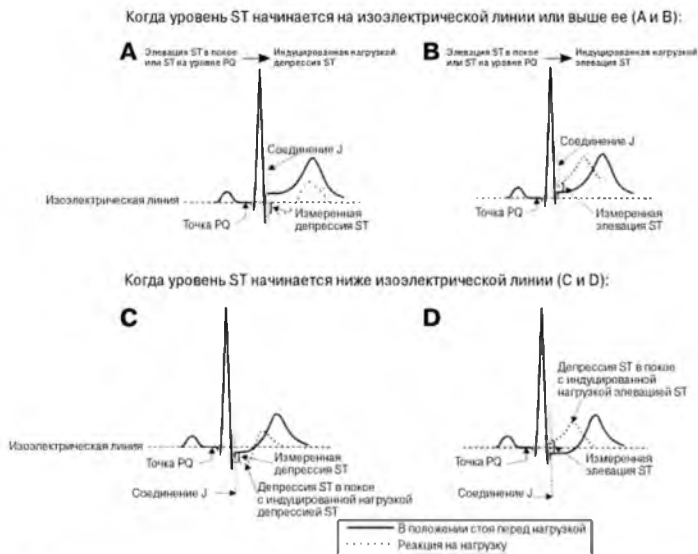
Толерантность к физической нагрузке всегда должна сообщаться в МЕТах, а не в минутах нагрузки. Таким путем можно непосредственно сравнивать результаты при применении различных протоколов и методов физической нагрузки. Достигнутая физическая нагрузка, выраженная в МЕТах, является важным прогностическим параметром.

### **Анализ сегмента ST**

Депрессия сегмента ST отражает глобальную субэндокардиальную ишемию, причем ее направленность в основном определяется размещением сердца в грудной клетке. Депрессия сегмента ST не позволяет уточнить локализацию поврежденной коронарной артерии. Существенная депрессия сегмента ST наиболее часто выявляется в отведении  $V_5$ . Депрессия сегмента ST в нижних отведениях (III, AVF) наиболее часто является следствием волны реполяризации предсердий, которая начинается в сегменте PR и может продолжаться до начала сегмента ST. Когда депрессия сегмента ST выявляется изолированно в этих отведениях и нет диагностических зубцов Q, она обычно ложноположительная. Депрессия сегмента ST, ограниченная периодом восстановления после пробы, обычно не является «ложноположительной» реакцией. Включение в анализ этого временного периода увеличивает диагностические возможности пробы с нагрузкой.

Если на ЭКГ в состоянии покоя имеются зубцы Q старого ИМ, элевация сегмента ST во время нагрузки может быть следствием нарушений движения стенки миокарда, тогда как сопутствующая депрессия сегмента ST может быть следствием второй зоны ишемии или реципрокных изменений. Если ЭКГ покоя нормальная, элевация сегмента ST является следствием тяжелой ишемии (спазм или критическое повреждение). Такая элевация сегмента ST встречается нечасто и является крайне аритмогенной. При ишемии могут появляться индуцированная нагрузкой элевация сегмента ST (но не над диагностическими зубцами Q) либо его депрессия. Они имеют четкие отличия. Элевация является следствием трансмуральной ишемии и аритмогенна, ее распространенность составляет 0,1% и определяет артерию, в которой имеется спазм или тяжелое повреждение. Тогда как депрессия связана с субэндокардиальной ишемией, не аритмогенна, ее распространенность составляет 5–50%, редко является следствием спазма и не позволяет определить пораженную артерию. На рисунке 3 показаны различные типы смещения сегмента ST. Стандартным критерием патологического отклонения является горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм ниже изоэлектрической линии PR или снижение на 1 мм, по сравнению с депрессией сегмента ST на исходной ЭКГ.

Наиболее важные временные точки поиска депрессии сегмента ST — во время максимальной нагрузки в отведении  $V_5$  и на 3-й минуте восстановительного



**Рис. 3.** Различные типы смещения сегмента ST при нагрузке, которые возможны при ишемии. Измерение амплитуды смещения сегмента ST зависит от его исходного уровня.

**Таблица 4**  
**Вероятность наличия ИБС до проведения пробы,**  
**определенная по симптомам, полу и возрасту<sup>а</sup>**

Возраст <sup>б</sup>	Пол	Типичная / не вызывающая сомнения стенокардия	Атипичная/ вероятная стенокардия	Неангинозная боль в грудной клетке	Без симптомов
30–39	Мужчины	Промежуточная	Промежуточная	Низкая	Очень низкая
	Женщины	Промежуточная	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая
40–49	Мужчины	Высокая	Промежуточная	Промежуточная	Низкая
	Женщины	Промежуточная	Низкая	Очень низкая	Очень низкая
50–59	Мужчины	Высокая	Промежуточная	Промежуточная	Низкая
	Женщины	Промежуточная	Промежуточная	Низкая	Очень низкая
60–69	Мужчины	Высокая	Промежуточная	Промежуточная	Низкая
	Женщины	Высокая	Промежуточная	Промежуточная	Низкая

<sup>а</sup> Высокая  $\geq 90\%$ , промежуточная — 10–90%, низкая  $\leq 10\%$ , очень низкая  $\leq 5\%$ .

<sup>б</sup> Не имеется данных для пациентов младше 30 лет или старше 69 лет, но можно предположить, что распространенность ИБС увеличивается с возрастом.

периода (16). После нагрузки пациенты должны как можно быстрее перейти в горизонтальное положение, избегая спокойной ходьбы, чтобы максимально увеличить чувствительность выявления смещений сегмента ST. Регистрацию ЭКГ нужно продолжать на протяжении 5 мин восстановительного периода или пока любые новые отклонения от исходной ЭКГ не исчезнут.

Непродолжительная желудочковая тахикардия нечасто встречается при рутинных клинических пробах с нагрузкой (распространенность менее 2%) и хорошо пе-

реносится. Ее прогноз определяется сопутствующей ишемией или повреждением левого желудочка (17).

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБЫ С НАГРУЗКОЙ

### *Рекомендации ACC/ANA*

Рабочая группа, созданная с целью подготовки рекомендаций относительно использования пробы с нагрузкой, опубликовала рекомендации в 1986, 1997 и 2002 годах (2). С течением времени произошли некоторые кардинальные изменения, касающиеся рекомендаций. Стандартная проба с нагрузкой была определена как первая диагностическая процедура у женщин и у большинства пациентов с нарушениями ЭКГ в покое вместо визуализационных исследований. Далее приводится резюме рекомендаций, основанных на имеющихся доказательствах, относительно применения пробы с нагрузкой для диагностики стенозирующего поражения коронарных артерий.

**Класс I.** Состояния, для которых имеются доказательства и/или всеобщее согласие относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна.

- Взрослые пациенты, мужчины или женщины (включая таковых с полной блокадой правой ножки пучка Гиса или с депрессией сегмента ST в покое менее 1 мм) с промежуточной вероятностью\* наличия ИБС до проведения пробы (специфические исключения относятся к классам II и III).

**Класс IIa.** Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна. Преобладание доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности.

- Пациенты с вазоспастической стенокардией.

**Класс IIb.** Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна. Полезность/эффективность не так хорошо установлены на основании имеющихся доказательств/мнений.

- Пациенты с высокой вероятностью наличия ИБС до проведения теста\*.
- Пациенты с низкой вероятностью наличия ИБС до проведения теста\*.
- Пациенты, принимающие дигоксин и имеющие исходную депрессию сегмента ST менее 1 мм.
- Пациенты с электрокардиографическими критериями гипертрофии ЛЖ, у которых исходная депрессия сегмента ST составляет менее 1 мм.

**Класс III.** Состояния, для которых имеются доказательства и/или всеобщее согласие относительно того, что стандартная проба с нагрузкой не является полезной или эффективной, а в некоторых случаях может быть вредной.

- Пациенты со следующими исходными нарушениями ЭКГ:
  - синдромом преэкзитации (Вольфа-Паркинсона-Уайта);
  - искусственным водителем желудочкового ритма;
  - депрессией сегмента ST более 1 мм;
  - полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

---

\* Вероятность заболевания до проведения пробы определялась по методу Diamond-Forrester на основании возраста, симптомов и пола (табл. 4).

Таблица 5

**Определения и расчеты показателей, использующихся для количественной оценки точности диагностического теста**

Истинноположительные (ИП) = число пациентов с заболеванием и положительным результатом  
 Ложноотрицательные (ЛО) = число пациентов с заболеванием, но с отрицательным результатом  
 Истинноотрицательные (ИО) = число пациентов без заболевания с отрицательным результатом  
 Ложноположительные (ЛП) = число пациентов без заболевания, но с положительным результатом  
 Общая популяция = ИП + ИО + ЛП + ЛО  
 Чувствительность = процент пациентов с заболеванием и положительным результатом теста:  

$$\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100$$
  
 Специфичность = процент пациентов без заболевания с отрицательным результатом теста:  

$$\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100$$
  
 Положительное предиктивное значение (ПЗ+) = процент пациентов с положительным результатом теста, которые имеют заболевание:  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100$   
 Отрицательное предиктивное значение (ПЗ-) = процент пациентов с отрицательным результатом теста, которые не имеют заболевания:  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100$   
 Предиктивная точность (ПТ) = процент правильных определений, как положительных, так и отрицательных:  $(\text{ИП} + \text{ИО}) / \text{общая популяция} \times 100$   
 Кривая диапозона характеристик (КДХ) = график соотношения чувствительности и специфичности для диапозона точек измерения  
 Соотношение риска (СО) = соотношение частоты заболевания у пациентов с положительным результатом по сравнению с пациентами с отрицательным результатом:  

$$\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП}) / \text{ЛО}/(\text{ЛО} + \text{ИО}) = \text{ПЗ+} / \text{ЛО}/(\text{ЛО} + \text{ИО})$$

Таблица 6

**Пример вычисления результатов выполнения теста и эффект отличий в обследованной популяции**

Распространенность ИБС	Число обследованных	Характеристики теста	Число с патологическим результатом теста	Число с нормальным результатом теста	Предиктивное значение положительного результата
5%	500 с ИБС	Чувствительность 50%	250 (ИП)	250 (ЛО)	250/250 + 950
	9500 без ИБС	Специфичность 90%	950 (ЛП)	8550 (ИО)	= 21%
50%	5000 без ИБС	Чувствительность 50%	2500 (ИП)	2500 (ЛО)	2500/3000
	5000 с ИБС	Специфичность 90%	500 (ЛП)	4500 (ИО)	= 83%
Распространенность заболевания чувствительность/специфичность		Предиктивное значение патологического теста		Соотношение риска	
		5%	50%	5%	50%
70/90%		27%	88%	27x	3x
90/70%		14%	75%	14x	5x
90/90%		32%	90%	64x	9x
66/84%		18%	80%	9x	3x

Вычисление предиктивного значения патологического теста (положительное предиктивное значение) с использованием теста с чувствительностью 50% и специфичностью 90% в двух популяциях по 10 000 пациентов: в одной распространенности ИБС составляет 5%, а в другой — 50%. Это демонстрирует важное влияние распространенности на положительное предиктивное значение.

- Пациенты с хорошо документированным ИМ или выраженным атеросклеротическим заболеванием на основании данных коронарографии.

**Определение результатов выполнения пробы**

Чувствительность и специфичность — термины, используемые для того, чтобы определить, насколько надежно проба позволяет отличить больных от лиц без заболевания. Они являются параметрами точности диагностической пробы. Чувствительность — процент случаев с патологическим («положительным») результатом



пробы среди обследованных пациентов с заболеванием. Специфичность — процент случаев с нормальным («отрицательным») результатом среди обследованных лиц без заболевания. Такая трактовка отличается от общепринятого использования слова «специфический». Методы расчета чувствительности, специфичности и других характеристик пробы представлены в таблице 5. В таблице 6 представлен пример расчета характеристик выполнения пробы и показано влияние отличий распространенности заболевания.

### ***Стандарты исследований результатов выполнения диагностической пробы***

Reid, Lachs и соавторы в 1995 году пересмотрели семь «методологических стандартов» для диагностических тестов (18). Стандарты состоят в том, чтобы: (1) уточнить спектр оцениваемых пациентов, (2) сообщить индексы теста для клинических подгрупп, (3) избежать предубежденности при выполнении пробы, (4) избежать предубежденности при анализе результатов, (5) обеспечить числовую точность для индексов теста, (6) сообщить о частоте и способах преодоления неопределенности результатов при расчете индексов теста, (7) уточнить воспроизводимость теста. При оценке 112 исследований было отмечено очень ограниченное применение стандартов. Лишь один стандарт выполнялся в более чем половине исследований, что свидетельствовало о неадекватной оценке большинства диагностических тестов. Целью повышения качества этих стандартов было улучшение качества лечения пациентов, снижение стоимости лечения, улучшение качества информации, полученной при проведении диагностического теста, устранение бесполезных тестов или методологий тестирования.

Чтобы обеспечить выполнение диагностического теста при оценке пробы с нагрузкой в соответствии со стандартами, избрали логический и легко принимаемый путь: метод «ослепления» при интерпретации пробы, исключение пациентов с перенесенным ИМ, а также классификация боли в грудной клетке. Ограниченный вызов и предубеждение при выполнении пробы являются двумя уточненными стандартами, которые меньше всего понятны врачам, но очень сильно влияют на оценку теста и чаще всего не выполняются. Ограниченный вызов можно оправдать как первый шаг при рассмотрении нового измерения или теста. Исследователь может выбрать как здоровых, так и больных людей, проверить их с использованием нового теста и определить, отличаются ли они. Если не отмечено различий, то дальнейшее исследование не будет показано. Такой подход свидетельствует в пользу измерения, и у последовательных пациентов, приходящих на обследование, тест будет выполняться лучше. Измерение или тест может хорошо функционировать, чтобы отделить граничные случаи, но быть неэффективным в клинической ситуации. Предубежденность при выполнении теста означает, что решение относительно того, кто из пациентов пойдет на катетеризацию, принимается врачом, использующим результаты теста и свое клиническое мышление. Таким образом, пациенты в исследовании отличаются от пациентов, прибывших для оценки, до того, как происходит этот процесс селекции. Этого можно избежать только в тех случаях, когда пациенты перед выполнением любого теста соглашаются на обе процедуры (пробу с нагрузкой и катетеризацию сердца).

Выбор для оценки теста популяции, которая не смогла избежать ограниченного вызова, приведет к предиктивной точности, кривые диапазона характеристик будут большими, чем истинно ассоциирующиеся с показателями теста. Предубежденность при выполнении теста может повлиять на калибровку определяющих точек

измерения. А именно, балл или измерение смещения сегмента ST могут иметь различную чувствительность и специфичность для определенных точек измерения, когда присутствует предубежденность при выполнении теста.

Предубежденность при выполнении теста по протоколу было устранено в двух исследованиях, включающих 2000 пациентов, при этом характеристики теста отличались (19).

### **Метаанализ исследований проб с нагрузкой**

Gianrossi и соавторы провели метаанализ вариабельности сообщенной диагностической точности электрокардиограммы с нагрузкой (20). Были суммированы 147 последовательно опубликованных сообщений, включавших данные 24 074 пациентов, которым выполнили и коронарографию, и пробу с нагрузкой. Оценивались детали относительно характеристик популяции и методы, включая число электрографических отведений, протокол нагрузки, проведение пробы с гипервентиляцией перед нагрузкой, определение патологической реакции сегмента ST, исключение определенных подгрупп и «ослепление» при интерпретации теста. Были выявлены широкие колебания чувствительности и специфичности (средняя чувствительность составляла 68% с диапазоном от 23 до 100% и стандартным отклонением 16%; средняя специфичность составляла 77% с диапазоном от 17 до 100% и стандартным отклонением 17%). Медиана предиктивной точности (процент правильных результатов) составила приблизительно 73%.

Чтобы более точно отразить результаты выполнения пробы с нагрузкой, рассмотрели лишь результаты 41 исследования из оригинальных 147 (21). В этих исследованиях исключали пациентов с перенесенным ИМ, выполняя один из критериев оценки диагностического теста, и обеспечивали все цифры для расчета результатов выполнения теста. Указанные исследования с участием около 10 000 пациентов продемонстрировали более низкую среднюю чувствительность — 68% и более низкую среднюю специфичность — 74%; это свидетельствовало также о более низкой предиктивной точности — 71%. В нескольких исследованиях, в которых предубежденность при проведении теста было уменьшено, что обеспечивало наличие другого большого критерия, чувствительность составляла приблизительно 50%, специфичность — 90%; предиктивная точность — 70% (22). *Приведенные результаты свидетельствуют о том, что ключевой характеристикой стандартной пробы с нагрузкой является высокая специфичность, а проблемой является низкая чувствительность.*

### **Эффекты дигоксина, гипертрофии левого желудочка и депрессии сегмента ST в покое**

Влияние гипертрофии ЛЖ, депрессии сегмента ST в покое и дигоксина оценили в метаанализе, выполнявшийся как составляющая согласованных рекомендаций (2). В метаанализ включали лишь исследования с оценкой чувствительности, специфичности, указанием общего числа пациентов, в которые были включены более 100 пациентов. По результатам анализа только дигоксин оказывал серьезный эффект на оценку выполнения теста.

### **Пол**

Существовали разногласия относительно использования стандартной электрокардиографической пробы с нагрузкой у женщин. Действительно, некоторые эксперты рекомендовали, чтобы при тестировании женщин использовать только визуализационные методы исследования, поскольку существует мнение о том, что стандартная ЭКГ с нагрузкой у женщин проявляла себя не настолько хорошо, как у

<i>Переменная</i>	<i>Ответ на нагрузку</i>	<i>Сумма</i>	
Максимальная ЧСС	Менее чем 100 уд./мин. = 30		<b>Мужчины</b>
	от 100 до 129 уд./мин. = 24		
	от 130 до 159 уд./мин. = 18		
	от 160 до 189 уд./мин. = 12		
	от 190 до 220 уд./мин. = 6		
Депрессия ST при нагрузке	1–2 мм = 15		
	>2 мм = 25		
Возраст	>55 лет = 20		
	от 40 до 55 лет = 12		
Анамнез стенокардии	Определенная/типичная = 5		
	Вероятная/атипичная = 3		
	Некардиальная боль = 1		
Гиперхолестеринемия?	Да = 5		
Диабет?	Да = 5		
Стенокардия, индуцированная пробой с нагрузкой?	Возникла = 3		
	Причина для прекращения пробы = 5		
		<b>Общий балл</b>	

Рис. 4. Вычисление простого показателя пробы с нагрузкой в баллах для мужчин.

<i>Переменная</i>	<i>Ответ на нагрузку</i>	<i>Сумма</i>	
Максимальная ЧСС	Менее чем 100 уд./мин. = 20		<b>Женщины</b>
	от 100 до 129 уд./мин. = 16		
	от 130 до 159 уд./мин. = 12		
	от 160 до 189 уд./мин. = 8		
	от 190 до 220 уд./мин. = 4		
Депрессия ST при нагрузке	1–2 мм = 6		
	>2 мм = 10		
Возраст	>65 лет = 25		
	от 50 до 65 лет = 15		
Анамнез стенокардии	Определенная/типичная = 10		
	Вероятная/атипичная = 6		
	Некардиальная боль = 2		
Гиперхолестеринемия?	Да = 10		
Диабет?	Да = 10		
Стенокардия, индуцированная пробой с нагрузкой?	Возникла = 9		
	Причина для прекращения пробы = 15		
Эстрогенный статус	Позитивный = 6		
	Негативный = 5		
		<b>Общий балл</b>	

Рис. 5. Вычисление простого показателя пробы с нагрузкой в баллах для женщин.

мужчин. В недавних рекомендациях ACC/ANA эта проблема была подробно рассмотрена, и авторы пришли к иному выводу. Основанием данной позиции были доказательства, полученные в метаанализе, а также результаты 15 исследований, в которых участвовали лишь женщины. Проба с нагрузкой для диагностики значимого obstructive поражения коронарных артерий у взрослых пациентов, включая женщин, с симптомами или другими клиническими данными, свидетельствующими о промежуточной вероятности развития ИБС, имеет показание класса Ia (то есть определенно показана). Женщины с промежуточной вероятностью развития ИБС до проведения

теста — это пациентки в возрасте от 30 до 59 лет, имеющие типичную, или определенную, стенокардию, от 50 до 69 лет, имеющие атипичную или вероятную стенокардию, и от 60 до 69 лет, имеющие неангинальную боль в грудной клетке (см. табл. 4).

### ***Оценка пробы с физической нагрузкой в баллах***

Улучшенные характеристики пробы с физической нагрузкой можно получить путем рассмотрения дополнительной информации, помимо динамики сегмента ST. Исследования продемонстрировали, что такой подход является эффективным (23). Расчет показателя в баллах по Дюку, изначально разработанного для прогностического использования, было расширено для диагностических целей (24). Для определения вероятности развития заболевания и прогноза с помощью многофакторного анализа были разработаны упрощенные показатели в баллах. Поскольку все переменные кодируются тем же числом интервалов, коэффициенты являются пропорциональными. Например, если избран интервал 5, дихотомическая переменная равна 0 при отсутствии и 5 при наличии. Непрерывные переменные, такие как возраст и максимальная ЧСС, кодируются в группы, ассоциирующиеся с увеличенной распространенностью заболевания. Относительная важность отдельных переменных является очевидной и врач просто определяет по переменным показатель в баллах, умножает его на соответствующее число и после этого суммирует полученные результаты. Расчет «простого» показателя пробы с физической нагрузкой в баллах можно выполнить, используя рисунок 4 (25) для мужчин и рисунок 5 (26) для женщин.

## **СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ ТЕСТАМИ**

### ***Радиоизотопное перфузионное сканирование и эхокардиография***

Результаты выполнения стресс-эхокардиографии и радиоизотопного перфузионного сканирования с нагрузкой при диагностике ИБС были сравнены в метаанализе 44 исследований, опубликованных в период 1990–1997 гг. (27). Статьи включались в метаанализ, если в них обсуждалась стресс-эхокардиография и/или радиоизотопная визуализация с нагрузкой с применением таллия или сестамиби для диагностики и/или оценки ИБС. В виде референтного теста должны были присутствовать данные коронарографии. Кроме того, имелись данные об абсолютном количестве истинноположительных, ложноотрицательных, истинноотрицательных и ложноположительных наблюдений либо эти показатели можно было рассчитать. Не учитывались исследования, выполнявшиеся исключительно у пациентов после ИМ, после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, после аортокоронарного шунтирования или с недавними нестабильными коронарными синдромами. Когда сравнивали дискриминационную способность стресс-эхокардиографии и радиоизотопной визуализации с нагрузкой, а также нагрузочной пробы без визуализации (с ЭКГ), эхокардиография и радиоизотопное исследование показали существенно лучшие результаты, чем электрокардиографическая проба с нагрузкой.

### ***Предиктивная точность***

Некоторые результаты проб являются дихотомическими (норма или патология, положительная или отрицательная), а не непрерывными, как, например, балл. Для сравнения дихотомических результатов проб можно использовать предиктивную точность (число истинноположительных плюс истинноотрицательных, деленное на общее чис-

**Таблица 7**  
**Сравнение подгрупп, у которых выполнены проба с нагрузкой**  
**и различные модификации тестов**

<i>Группирование</i>	<i>Исследования</i>	<i>Пациенты (n)</i>	<i>Чувствительность (%)</i>	<i>Специфичность (%)</i>	<i>Предиктивная точность</i>
Метаанализ стандартного теста с нагрузкой	147	24 047	68%	77%	73%
Метаанализ без пациентов с ИМ	58	11 691	67%	72%	69%
Метаанализ результатов тредмил-теста в баллах	24	11 788			80%
Консенсусный показатель тредмил-теста в баллах	1	2000	85%	92%	88%
Компьютерная томография с электронным лучом	4	1631	90%	45%	68%
Сцинтиграфия с Таллием	59	6038	85%	85%	85%
SPECT без пациентов с ИМ	27	2136	86%	62%	74%
Таллий на фоне введения персантина	11		85%	91%	87%
Стресс-эхокардиография	58	5000	84%	75%	80%
Стресс-эхокардиография без пациентов с ИМ	24	2109	87%	84%	85%
Эхокардиография с добутамином	5		88%	84%	86%

ло исследованной популяции). Любой показатель в баллах также можно сравнивать с дихотомической переменной, избрав точку отсчета. Преимуществом предиктивной точности является то, что она обеспечивает оценку числа пациентов, корректно классифицированных с помощью теста, из 100 обследованных. Однако, когда предиктивная точность используется для сравнения тестов, нужно рассматривать популяции с приблизительно той же распространенностью болезни. В таблице 7, основываясь на опубликованных данных метаанализов, подытожены чувствительность, специфичность и предиктивная точность основных доступных тестов диагностики ИБС (28). Хотя стресс-тесты без физической нагрузки являются очень полезными, представленные для них результаты вследствие отбора пациентов, вероятно, лучше, чем реальные результаты для этих методов. В исследованиях, посвященных диагностическим характеристикам, нужно исключать пациентов, перенесших ИМ, поскольку диагностика ИБС у них не представляет проблемы.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБЫ С НАГРУЗКОЙ

### *Рекомендации АСС/АНА (2)*

Показания для проведения пробы с нагрузкой с целью оценки риска и прогноза у пациентов с симптомами или имеющимся анамнезом ИБС:

**Класс I.** Состояния, для которых имеются доказательства и/или всеобщее согласие относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна.

- Пациенты, подвергающиеся первичной оценке при подозрении на ИБС или известной ИБС. Исключения отмечены ниже в классе IIb.
- Пациенты с подозрением на ИБС или известной ИБС, которые раньше оценивались, но у которых произошли существенные изменения клинического статуса.
- Пациенты с нестабильной стенокардией низкого риска через 8–12 часов после поступления в стационар, если у них не имеется активной ишемии или симптомов сердечной недостаточности.

- Пациенты с нестабильной стенокардией промежуточного риска через 2–3 дня после поступления в стационар, если у них не имеется активной ишемии или симптомов сердечной недостаточности.

**Класс IIa.** Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна. Вес доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности.

- Пациенты с нестабильной стенокардией промежуточного риска, у которых исходные сердечные маркеры и маркеры через 6–12 часов в пределах нормы, повторная ЭКГ не имеет существенных изменений и не имеется других доказательств ишемии.

**Класс IIb.** Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений относительно того, что стандартная проба с нагрузкой полезна и эффективна. Полезность/эффективность не так хорошо установлены на основании имеющихся доказательств/мнений.

- Пациенты со следующими нарушениями на ЭКГ:
  - синдромом преэкзитации (Вольфа-Паркинсона-Уайта);
  - искусственным водителем желудочкового ритма;
  - депрессией сегмента ST в покое более 1 мм;
  - длительностью комплекса QRS более 120 мс.
- Периодический контроль при ведении пациентов со стабильным течением заболевания.

**Класс III.** Состояния, для которых имеются доказательства и/или всеобщее согласие относительно того, что стандартная проба с нагрузкой не является полезной или эффективной, а в некоторых случаях может быть вредной.

- Пациенты с тяжелыми сопутствующими состояниями, вероятно, ограничивающими ожидаемую продолжительность жизни, и/или кандидаты для ревааскуляризации.
- Пациенты с нестабильной стенокардией высокого риска.

### **Прогностические баллы**

Предиктивные уравнения Дюка, а также уравнения, разработанные VA представляют собой наиболее современные способы прогностической оценки.

### **Показатель тредмил-теста по Дюку и номограмма**

Mark и соавторы исследовали 2842 последовательных пациентов с помощью катетеризации сердца и пробы с нагрузкой. Полученные данные были введены в компьютеризированную систему медицинской информации Дюка (29). Медиана наблюдения в динамике для популяции этого исследования составила 5 лет, и 98% пациентов его завершили. Все пациенты прошли пробу с нагрузкой по протоколу Брюса и у них зарегистрировали стандартную ЭКГ. Индекс стенокардии при проведении тредмил-теста был определен как 0, если стенокардия отсутствовала, 1, если во время нагрузки возникла типичная стенокардия, и 2, если причиной прекращения нагрузки была стенокардия. Перед проведением пробы с нагрузкой 54% пациентов принимали пропранолол и 11% — дигоксин. Из изменений сегмента ST во внимание принимали сумму его наибольшей чистой депрессии и элевации, сумму его смещений во всех 12 отведениях, число отведений, в которых имелось смещение ST на 1 мм или больше, а также произведение числа отведений, в которых выявлялось смещение ST и наибольшее отдельное смещение ST в любом отведении. Эта номограмма и пример представлены на рисунке 6.

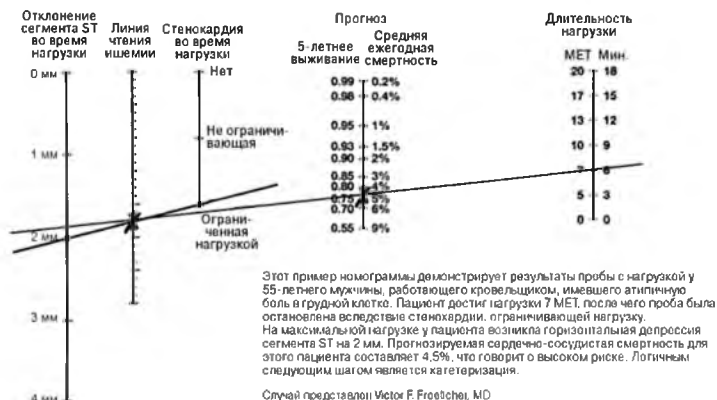


Рис. 6. Прогностическая номограмма тредмил-теста по Дюку и пример.

## ПРЕДИКТИВНОЕ УРАВНЕНИЕ VA

На основании клинических данных и данных пробы с нагрузкой пациентов с признаками и симптомами ИБС можно классифицировать на категории низкого и высокого риска. Пациенты последней категории, без сомнения, должны рассматриваться для проведения коронарографии, тогда как пациенты первой категории не должны, за исключением ситуаций с выраженными симптомами. Проблема состоит в плоскости обоснования инвазивного вмешательства для улучшения выживания у пациентов, у которых симптомы удовлетворительно контролируются препаратами. У большинства таких пациентов для удовлетворительного контроля состояния сердечная катетеризация не нужна.

Предиктивные правила VA показывают, что простые неинвазивные клинические индикаторы могут помочь стратифицировать этих пациентов со стабильной ИБС на группы высокого или низкого риска. В нашей популяции простой показатель VA в баллах, основанный на одном показателе клинической информации (анамнез застойной сердечной недостаточности или применение дигоксина) и трех параметрах реакции на пробу с нагрузкой (депрессия сегмента ST, толерантность к физической нагрузке и изменение систолического АД), может идентифицировать группу пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти (30). Нужно применять клиническое суждение, чтобы решить, может ли инвазивное вмешательство улучшить выживание у таких пациентов высокого риска.

### **Частота сердечных сокращений в восстановительном периоде**

Обычно ЧСС быстро уменьшается после окончания этапа прогрессирующей нагрузки. Хотя скорость снижения ЧСС определяется физической подготовкой, недавно было показано, что она обратно связана с выживанием (31). В общих чертах, снижение ЧСС менее чем на 20 ударов в минуту за первую или вторую минуту восстановительного периода ассоциируется с увеличенным риском смерти (32).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проба с физической нагрузкой относительно недорогая и широко доступна, может быть выполнена в кабинете врача, не требует инъекций или облучения. Она обеспечивает диагностическую и прогностическую информацию, позволяет определить функциональную способность и степень инвалидизации. Многие врачи самостоятельно убедились, что проба с нагрузкой дополняет медицинский анамнез и физикальное исследование в большей степени, чем любой другой тест. Поэтому она остается второй по частоте выполнения кардиологической процедурой после рутинной ЭКГ. Возобновившиеся меры по контролю стоимости медицинских услуг, несомненно, будут способствовать развитию такой практики. Поможет этому и убедительное доказательство того, что показатель тредмил-теста в баллах повышает диагностическое и прогностическое значение пробы с нагрузкой.

В рекомендациях ACC/ANA относительно пробы с нагрузкой четко определены принципы ее правильного применения. С момента опубликования последних рекомендаций показания к пробе с нагрузкой были расширены и она стала основным диагностическим тестом у женщин, лиц с полной блокадой правой ножки пучка Гиса, а также с депрессией сегмента ST в покое. Если проба с нагрузкой сочетается с расчетом диагностических и прогностических баллов, характеристики этого теста приближаются к таковым при проведении физической нагрузки в комбинации с радионуклидной визуализацией и эхокардиографией.

Чтобы получить максимум информации из стандартной пробы с нагрузкой, важно придерживаться следующих правил:

- Протокол нагрузки должен быть прогрессивным, с равными приростами скорости и наклона, если это возможно; используйте ручной или автоматический протокол уклона.
- Протокол тредмил-теста нужно адаптировать к пациенту; один протокол не может подходить всем пациентам.
- Сообщать о толерантности к нагрузке в METax, а не в минутах физической нагрузки.
- Измерять сегмент ST нужно от ST<sub>0</sub> (соединение J); депрессию сегмента ST считать патологической лишь в тех случаях, когда она горизонтальная или нисходящая.
- Вначале нужно анализировать оригинальную запись ЭКГ, и только после получения качественной записи можно провести компьютерную обработку ЭКГ (фильтрация и усреднение).
- Очень важно включать восстановительный период в анализ реакции сегмента ST.
- Пациенты должны занимать горизонтальное положение как можно быстрее после завершения нагрузки.
- Чрезвычайно важным является измерение систолического АД во время нагрузки, а гипотензия во время нагрузки очень опасна; предпочтение нужно отдавать ручным методикам измерения АД.
- Рассчитанные для возраста целевые уровни ЧСС в основном бесполезны, поскольку имеется широкий разброс показателей для любого возраста; проба с нагрузкой должна ограничиваться симптомами.
- Для каждого пациента нужно рассчитывать показатель тредмил-теста в баллах; использование различных показателей или компьютеризированного консенсусного показателя в баллах должно считаться неотъемлемой частью заключения о пробе с нагрузкой.



Чтобы обеспечить безопасность проведения пробы с нагрузкой, нужно рассматривать следующий перечень наиболее опасных обстоятельств в лаборатории, где проводится проба с нагрузкой:

- Тестирование пациентов с заболеванием аортального клапана нужно проводить с большой осторожностью, поскольку у таких пациентов может возникать сердечно-сосудистый коллапс.
- Элевация сегмента ST без диагностических зубцов Q является следствием трансмуральной ишемии, может ассоциироваться с опасными аритмиями и инфарктом.
- Гипотензия при нагрузке, сопровождающаяся ишемией (стенокардия или депрессия сегмента ST), является опасным признаком.
- «Охлаждающую» ходьбу рекомендуют после завершения нагрузки любому пациенту высокого риска, если изменения сегмента ST не имеют ключевого значения для установления диагноза или для целей обследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Froelicher VF, Myers J. Exercise and the Heart, 4th ed. Saunders/Mosby Year Book Medical Publishers, 1999.
2. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 2002; 106:1883-1892.
3. Rochmis P, Blackburn H. Exercise tests: a survey of procedures, safety, and litigation experience in approximately 170,000 tests. *JAMA* 1971; 217:1061-1066.
4. Gibbons L, Blair SN, Kohl HW, Cooper K. The safety of maximal exercise testing. *Circulation* 1989; 80:846-852.
5. Cobb LA, Weaver WD. Exercise: a risk for sudden death in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:215-219.
6. Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L, et al. Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men. *Am Heart J* 2001; 142:136-141.
7. Balke B, Ware R. An experimental study of physical fitness of air force personnel. *US Armed Forces Med J* 1959; 10:675-688.
8. Astrand PO, Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*. McGraw-Hill, New York, 1986, pp. 331-365.
9. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Ann Clin Res* 1971; 3:323-330.
10. Ellestad MH, Allen W, Wan MCK, Kemp G. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation* 1969; 39:517-522.
11. Stuart RJ, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980; 77:94-97.
12. Sullivan M, McKirnan MD. Errors in predicting functional capacity for postmyocardial infarction patients using a modified Bruce protocol. *Am Heart J* 1984; 107:486-491.
13. Webster MW, Sharpe DN. Exercise testing in angina pectoris: the importance of protocol design in clinical trials. *Am Heart J* 1989; 117:505-508.
14. Panza JA, Quyyumi AA, Diodati JG, et al. Prediction of the frequency and duration of ambulatory myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease by determination of the ischemic threshold from exercise testing: importance of the exercise protocol. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:657-663.
15. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. A comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1334-1342.
16. Lachterman B, Lehmann KG, Abrahamson D, Froelicher VF. "Accuracy only" ST-segment depression and the predictive accuracy of the exercise test. *Ann Intern Med* 1990; 112:11-16.
17. Yong JC, Wesley RC, Froelicher VF. Ventricular tachycardia during routine treadmill testing. Risk and prognosis. *Arch Intern Med* 1991; 151:349-353.
18. Reid M, Lachs M, Feinstein A. Use of methodological standards in diagnostic test research. *JAMA* 1995; 274:645-651.
19. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services 0016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography. Ann Intern Med* 1998; 128:965-974.
20. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87-98.
21. Marcus R, Lowe R, Froelicher VF, Do D. The exercise test as gatekeeper. Limiting access or appropriately directing resources? *Chest* 1995; 107:1442-1446.
22. Morise A, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995; 130:741-747.
23. Yamada H, Do D, Morise A, Froelicher V. Review of studies utilizing multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Progress in CV Disease* 1997; 39:457-481.
24. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98:1622-1630.
25. Raxwal V, Shetter K, Do D, Froelicher V. A simple treadmill score. *Chest* 2000; 113:1933-1940.
26. Morise AP, Lauer MS, Froelicher VF. Development and validation of an exercise electrocardiogram test score for use in women with symptoms of suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144:818-825.
27. Fleischmann KE, Hunink MG, Kunz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280:913-920.
28. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:326-340.
29. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Int Med* 1987; 106:793-800.
30. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideo A. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for CAD. *Ann Int Med* 1993; 118:689-695.
31. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-1357.
32. Shetter K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1980-1987.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Ashley EA, Froelicher V. The post myocardial infarction exercise test: still worthy after all of these years. *Eur Heart J* 2001;22:273–276.
- Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–1597.
- Atwood JE, Do D, Froelicher VF, et al. Can computerization of the exercise test replace the cardiologist? *Am Heart J* 1998;136:543–552.
- Do D, Maicus R, Froelicher VF, et al. Predicting severe angiographic coronary artery disease using computerization of clinical and exercise test data. *Chest* 1998;114:1437–1445.
- Do D, West JA, Morise A, Froelicher VF. A consensus approach to diagnosing coronary artery disease based on clinical and exercise test data. *Chest* 1997;111:1742–1749.
- Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990;82:2286–2321. Revised. *Circulation* 1995;91:586–632.
- Froelicher VF. *Manual of Exercise Testing*, 2nd ed. Mosby Year Book Medical Publishers, 1995.
- Froelicher VF, Myers J. Research as part of clinical practice: use of Windows-based relational data bases. *Veterans Health System Journal* March 1998;53–57.
- Froelicher VF, Quaglietti S. *Handbook of Exercise Testing*. Little, Brown, Boston, 1995.
- Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hodge A. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for CAD. *Ann Int Med* 1993;118:689–695.

[www.cardiology.org](http://www.cardiology.org)

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИО — истинноотрицательный
- ИП — истинноположительный
- ЛЖ — левый желудочек
- ЛО — ложноотрицательный
- ЛП — ложноположительный
- МЕТ — метаболический эквивалент
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиография
- АСС/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association; Американская коллегия кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация

# 11

---

## Рентгенологическое исследование сердца

---

*Gautham P. Reddy, MD, MPH,  
Robert M. Steiner, MD*

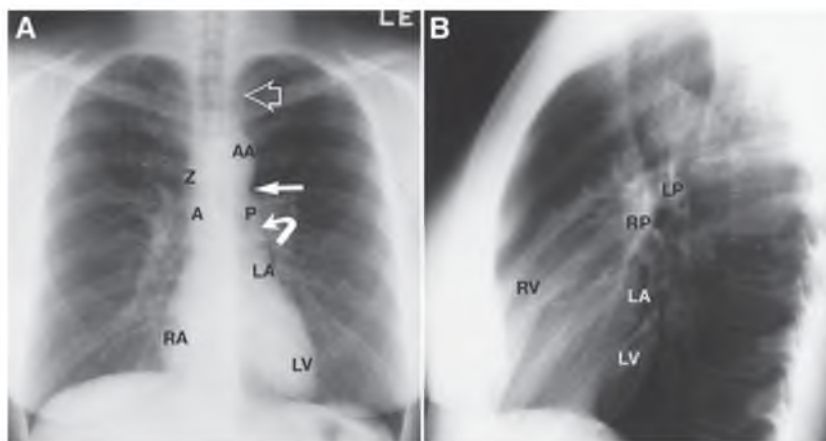
### ВВЕДЕНИЕ

Методы визуализации играют ключевую роль в диагностике заболеваний сердца. За последние 25–30 лет в клиническую практику вошли такие современные методы, как дигитальная (цифровая) ангиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и радиоизотопная визуализация сердца. Они стали незаменимыми в исследовании сердца. Однако традиционное рентгенологическое исследование остается базисным методом визуализации сердца. В этом разделе обсуждается роль рентгеновского исследования органов грудной клетки (ОГК) при диагностике заболеваний сердца у взрослых. Акцент сделан как на нормальной анатомии сердечно-сосудистой системы, так и на патологической анатомии при различных заболеваниях. Чтобы проиллюстрировать важные анатомические моменты, проведены сопоставления с методами, позволяющими получить изображение сечений сердца.

### НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Стандартное рентгенологическое исследование ОГК проводится во фронтальной (задне-передней) и латеральной проекциях в вертикальном положении пациента (рис. 1). Если пациент находится в тяжелом состоянии или неспособен стоять вертикально, можно получить передне-заднюю фронтальную рентгенограмму в положении пациента на спине, а латеральную рентгенограмму при этом обычно не делают. Важно убедиться, что пациент правильно расположен при получении как фронтального, так и латерального изображений, что позволяет точно оценить сердечные структуры. В прошлом рутинно получали левую и правую передние косые проекции, часто с введением контрастного средства в пищевод. Однако при наличии современной эхокардиографии роль косых рентгенологических проекций ограничена.

На нормальной рентгенограмме ОГК обязательно имеется отличный контраст между наполненными воздухом легкими, легочными сосудами и средостением. Поэтому рентгенограмма ОГК является первичным методом визуализации для оценки паренхимы легких и сосудов. Однако компоненты средостения, включая сердце, кровь и жир, имеют сходную рентгенологическую плотность и их невозможно легко различить на рентгенограммах ОГК. Тем не менее, границы сердца и сосудов средостения четко демаркированы, а отклонения от нормальной картины могут свидетельствовать о наличии заболевания.



**Рис. 1.** Нормальная рентгенограмма органов грудной клетки 36-летней женщины. (А) Задне-передняя фронтальная проекция. (В) Латеральная проекция. А — восходящая аорта; АА — дуга аорты; LA — левое предсердие; LP — левая легочная артерия; LV — левый желудочек; P — основная легочная артерия; RA — правое предсердие; RP — правая легочная артерия; RV — правый желудочек; Z — непарная вена. Контурная стрелка указывает на левую подключичную артерию; прямая стрелка — аортопульмональное окно; искривленная стрелка — левый основной бронх.

### **Левая подключичная артерия**

На фронтальной рентгенограмме ОГК левая подключичная артерия формирует верхнюю часть левой границы средостения над дугой аорты (см. рис. 1А). Эта артерия обычно формирует вогнутую границу с легким. Иногда можно увидеть и выпуклую границу, если имеется повышенный кровоток, как при коарктации аорты или в случаях, если сосуд становится извилистым вследствие атеросклероза или гипертензии. О наличии дополнительной верхней левой полой вены можно предположить, если выявлена прямая или выпуклая левая супрааортальная граница.

### **Аорта**

На фронтальном изображении восходящая аорта формирует выпуклый край над правой границей сердца (см. рис. 1А). Когда происходит увеличение восходящей аорты, она выпячивается больше вправо. На латеральном изображении передний край восходящей аорты лежит над правым желудочком, но его в норме не видно вследствие избытка медиастинального жира.

На фронтальной рентгенограмме дуга аорты формирует выпуклый край как раз снизу от левой подключичной артерии (см. рис. 1А). Дуга аорты смещает трахею несколько вправо. У пациентов с праворазмещенной дугой аорты трахея отклонена несколько влево (1). У молодых здоровых лиц дуга аорты обычно маленькая. Увеличенная дуга аорты расположена выше. Она более широкая, чем нормальная аорта.

Восходящая аорта или дуга аорты могут быть увеличенными на фронтальном изображении у пациентов с аневризмой аорты, аортальной регургитацией, системной гипертензией или атеросклерозом.

Сразу ниже от дуги аорты вдоль левого медиастинального края находится выемка, известная как аортопульмональное окно, которую ограничивают нижний край дуги аорты и верхний край левой легочной артерии (см. рис. 1А). Выпуклое выпячивание аортопульмонального окна может отображать наличие открытого артериального протока, лимфаденопатии или другого образования (2).

## Легочные сосуды

Основной ствол легочной артерии формирует слегка выпуклый край вдоль левой стороны средостения между выпуклостью аорты и ушком левого предсердия (см. рис. 1А). Выраженное выпуклое выпячивание в этой локализации свидетельствует об увеличении основного ствола легочной артерии. Увеличенный ствол основной легочной артерии может быть связан с легочной артериальной гипертензией; увеличенным кровотоком через легочную артерию, как при анемии или шунтировании крови слева направо; или с наличием турбулентного кровотока, как у пациентов с клапанным стенозом легочной артерии. С другой стороны, край основного ствола легочной артерии может быть плоским или вогнутым у пациентов с транспозицией магистральных сосудов, общим артериальным стволом, тетрадой Фалло или атрезией легочной артерии. На латеральной проекции передняя граница основного ствола легочной артерии, локализующегося над правым желудочком, четко не видна вследствие наличия медиастинального жира.

Левая легочная артерия визуализируется как гладкая дуга сразу снизу от аортопюльмонального окна. Левая легочная артерия делает перегиб через левый основной бронх, и это видно на латеральной проекции (см. рис. 1В). С другой стороны, правая легочная артерия представляет собой на латеральном изображении округлую или овальную затененность спереди от правого основного бронха (см. рис. 1В).

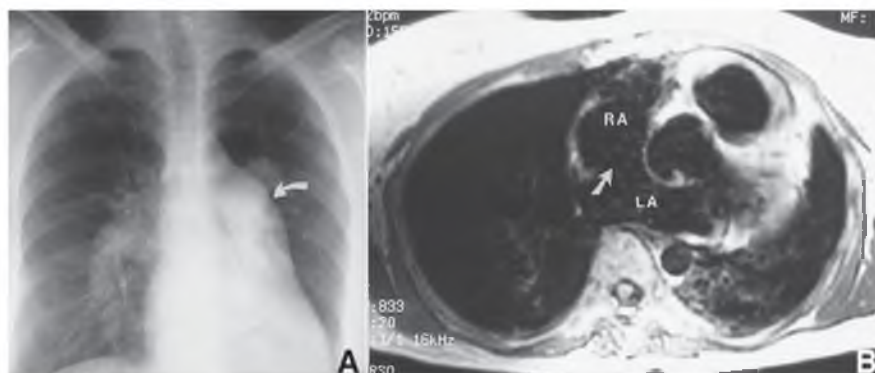
Внутрилегочные ветки легочной артерии идут параллельно дыхательным путям и постепенно уменьшаются в размере в направлении периферии легких. Артерии и бронхи имеют приблизительно тот же размер на любом определенном уровне. Поэтому сравнение диаметров артерий и бронхов полезно при оценке увеличения или перераспределения кровотока. Когда пациент находится в вертикальном положении, сосуды нижней доли имеют больший размер, чем сосуды верхней доли, из-за отличий в кровотоке, что частично является следствием эффектов силы тяжести (3).

## Сердце

На задне-передней фронтальной рентгенограмме нормальное сердце обычно занимает не больше 50% поперечного диаметра грудной клетки (4). Можно измерить соответствующие показатели ширины сердца и грудной клетки, чтобы определить «кардиоторакальный индекс», который рассчитывается как максимальный поперечный диаметр сердца, разделенный на максимальную ширину грудной клетки (4). На практике размер сердца обычно оценивается субъективно. Низкие легочные объемы, лордотическая проекция рентгенограммы или грудная клетка типа *pectus excavatum* могут привести к тому, что сердце выглядит большим, чем на самом деле. Большое сердце может выглядеть как сердце нормальных размеров, при наличии перераздутости легких, как у пациентов с эмфиземой, или смещении верхушки сердца вниз. Оценивая размер сердца, нужно помнить, что передне-задние фронтальные проекции приводят к увеличению силуэта сердца на 10–13% (5).

### ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ

Ушко левого предсердия на фронтальном изображении идентифицируется как гладкий, несколько вогнутый сегмент левой границы сердца снизу от левого основного бронха (см. рис. 1А). Когда граница левого предсердия выпрямляется или становится выпуклой, подозревают увеличение левого предсердия. Важно помнить, что некардиальная патология, такая как перикардиальная киста или лимфаденопатия, может имитировать увеличение ушка левого предсердия на фронтальной рентгенограмме. Правосторонний край нормального левого предсердия визуализируется



**Рис. 2.** Легочная артериальная гипертензия вторично к синдрому Эйзенменгера у 32-летней женщины с дефектом межпредсердной перегородки. (А). Фронтальная рентгенограмма органов грудной клетки. Увеличены основная (стрелка), левая и правая легочные артерии. (В) На поперечном, с электрокардиографической синхронизацией спин-эхо МРТ изображении имеется большой дефект (стрелка) в межпредсердной перегородке. LA — левое предсердие; RA — правое предсердие.

глубоко от границы правого предсердия как выпуклая «двойная» плотность. При выраженной дилатации левого предсердия его граница может выпячиваться латерально от края правого предсердия (6). Еще одним признаком увеличения левого предсердия является элевация левого основного бронха (7). На латеральной проекции нормальное левое предсердие формирует незначительное выпячивание в области верхней задней границы сердца (см. рис. 1B). Увеличение левого предсердия вызывает смещение назад пищевода, что легче всего увидеть, когда пищевод наполнен контрастным веществом.

### Левый желудочек

Границы левого желудочка сливаются с границами левого предсердия как на фронтальных, так и латеральных рентгенограммах (см. рис. 1). На обеих проекциях слегка выпуклая граница левого желудочка простирается к диафрагме. При дилатации левого желудочка вследствие аортальной или митральной регургитации верхушка сердца может смещаться вниз и латерально. При гипертрофии желудочка вследствие аортального стеноза или гипертрофической кардиомиопатии он может округляться, и может происходить элевация верхушки.

### Правое предсердие

Правое предсердие формирует пологую выпуклую границу с правым легким (рис. 1A). Границы правого предсердия сливаются с нижней и верхней полыми венами. Граница нижней поллой вены ниже правого предсердия обычно прямая (8). На латеральном изображении правое предсердие непосредственно не видно, поскольку эта камера не формирует границы сердца.

### Правый желудочек

Правый желудочек не визуализируется непосредственно на фронтальной проекции, поскольку на этой проекции он не формирует границы. Увеличенный правый желудочек может смещать левый желудочек назад и влево, вызывая расширение силуэта сердца на фронтальном изображении. При латеральном изображении правый желудочек составляет переднюю границу сердца в субксифоидальной области,

занимая нижнюю треть грудной клетки (см. рис. 1В). Дилатированный правый желудочек простирается дальше вверх в ретростернальное пространство (9).

### ***Vena azygos (непарная вена)***

Непарная вена — это непарная структура, которую видно на фронтальной рентгенограмме в правом трахеобронхиальном углу (см. рис. 1А). Размер непарной вены является хорошим маркером сердечно-сосудистой динамики. Она увеличивается при лево- и правосторонней сердечной недостаточности, обструкции верхней поллой вены и отсутствии внутривенного сегмента нижней поллой вены (10). Изменения размера непарной вены формируются параллельно с изменениями легочного венозного давления. Это делает ее полезным рентгенологическим индикатором застойной сердечной недостаточности.

## **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ**

### ***Патологический легочный кровоток и отек легких***

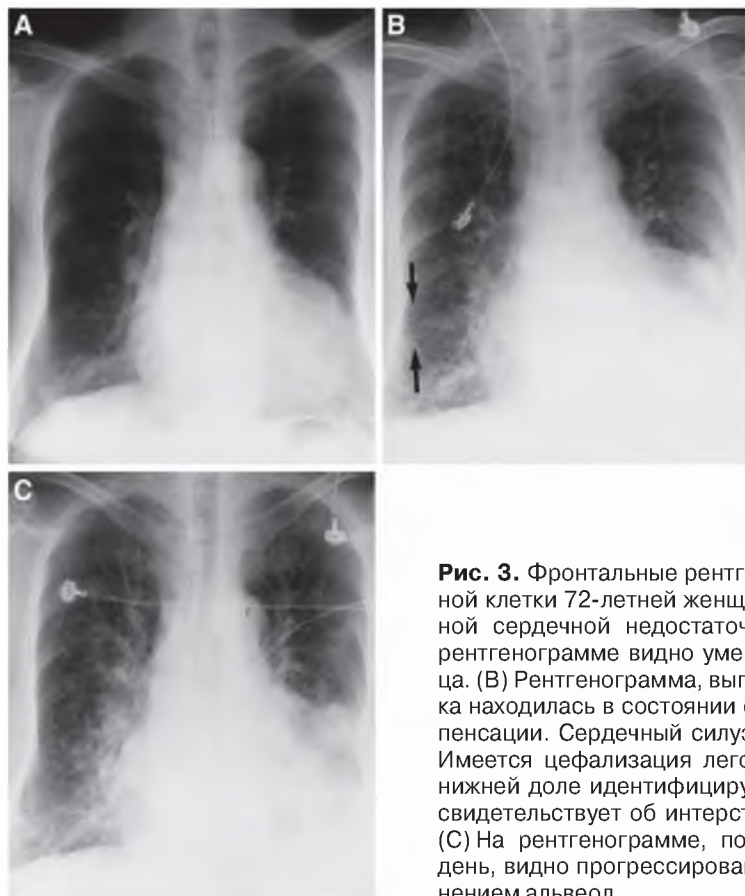
Легочный кровоток отображает гемодинамику самого сердца. На рентгенограммах ОГК можно распознать увеличенный, уменьшенный и асимметричный легочный кровоток и провести сопоставления с другими признаками заболевания.

Размер легочных артерий связан как с кровотоком, так и с легочным артериальным давлением или с самим давлением (4). Увеличенные легочные артерии присутствуют при многих состояниях, таких как шунт слева направо, увеличенный сердечный выброс вследствие хронической анемии или беременности и легочная артериальная гипертензия. Последняя может быть как первичной, так и вторичной к таким состояниям, как хроническое интерстициальное заболевание легких, эмфизема, синдром Эйзенменгера или хроническая тромбоэмболия (рис. 2). Кальцификация центральной легочной артерии свидетельствует о хронической, тяжелой легочной артериальной гипертензии (11).

Повышение легочного венозного давления может быть следствием левожелудочковой недостаточности, митрального стеноза и других причин сосудистой обструкции дистально от легочного артериального русла. Когда давление повышается до показателей 12–18 мм рт. ст., происходит перераспределение легочного кровотока к верхним долям, что манифестируется рентгенологически как увеличение сосудов верхней доли («цефализация») (12). При повышении легочного венозного давления выше 18 мм рт. ст. возникает интерстициальный отек легких. Рентгенологически в основаниях легких визуализируются тонкие горизонтальные интерлобулярные септальные линии, имеющие название «линии Керли Б» (рис. 3) (13). При повышении легочного венозного давления свыше 25 мм рт. ст. возникает альвеолярный отек. На фоне альвеолярного отека рентгенограммы ОГК демонстрируют затемнения, типично вовлекающие центральные участки легких, иногда вызывая внешний вид «крылья летучей мыши». Если отек легких связан с сердечной недостаточностью, выявляют увеличение силуэта сердца (см. рис. 3).

### ***Заболевания клапанов сердца***

Стеноз аортального клапана чаще всего связан с врожденным двустворчатым клапаном. Реже дегенерации может подвергаться трехстворчатый аортальный клапан, и это может быть следствием ревматического вальвулита. Аортальный стеноз от легких до средних степеней тяжести вызывает гипертрофию левого желудочка. Рентгенологически может выявляться кальцификация клапана. В типичных случаях

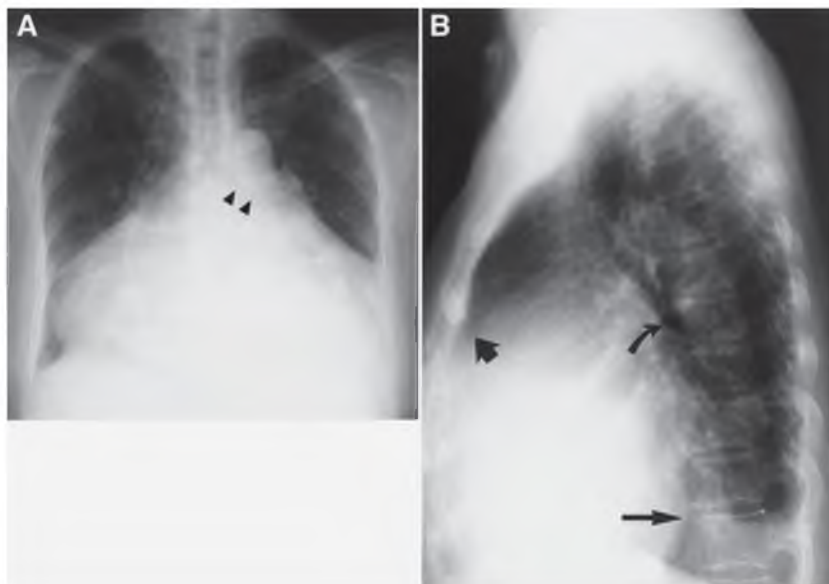


**Рис. 3.** Фронтальные рентгенограммы органов грудной клетки 72-летней женщины с анамнезом застойной сердечной недостаточности. (А) На исходной рентгенограмме видно умеренное увеличение сердца. (В) Рентгенограмма, выполненная, когда пациентка находилась в состоянии острой сердечной декомпенсации. Сердечный силуэт увеличился в размере. Имеется цефализация легочных сосудов. В правой нижней доле идентифицируются линии Керли Б, что свидетельствует об интерстициальном отеке легких. (С) На рентгенограмме, полученной на следующий день, видно прогрессирование отека легких с затемнением альвеол.

правая сторона восходящей аорты выпячивается вследствие постстенотической дилатации. Граница левого желудочка может быть округлой либо может отмечаться элевация верхушки сердца вследствие концентрической гипертрофии левого желудочка (14). Более тяжелое сужение клапана может приводить к увеличению левого желудочка и левого предсердия (15) пропорционально степени стеноза и тяжести ассоциированной митральной регургитации. У пациентов с тяжелым аортальным стенозом также могут развиваться легочная венозная гипертензия и отек легких.

При стенотическом двустворчатом аортальном клапане может возникать аортальная регургитация. Она также может быть следствием ревматического вальвулита, инфекционного эндокардита или аннулярной дилатации, возникающей вследствие увеличения восходящей аорты при таких состояниях, как аннулоаортальная эктазия. Аортальную недостаточность также может вызвать расслоение аорты. При незначительной аортальной регургитации размер сердца обычно остается нормальным и восходящая аорта имеет нормальные размеры или незначительно дилатирована. Увеличение левого предсердия позволяет предположить сосуществующую митральную регургитацию. У пациентов со средней тяжести или тяжелой аортальной регургитацией левый желудочек и аорта увеличены. В отличие от аортального стеноза, у пациентов с аортальной регургитацией может возникать диффузная дилатация аорты. Если аортальная регургитация вторична к аннулоаортальной эктазии, корень аорты диспропорционально увеличен. Кальцификация клапана часто имеет место





**Рис. 4.** Тяжелая трикуспидальная и митральная регургитация. (А) На фронтальной проекции видно выраженное увеличение силуэта сердца с глобальной кардиомегалией. Выступающая правая граница сердца указывает на выраженную дилатацию правого предсердия. Элевация левого основного бронха (головки стрелок) свидетельствует об увеличении левого предсердия. (В) Латеральное изображение демонстрирует увеличение правого желудочка (короткая широкая стрелка), левого желудочка (длинная прямая стрелка) и левого предсердия (искривленная стрелка).

у пациентов с аортальной недостаточностью, вызванной врожденным двустворчатым клапаном или ревматическим заболеванием аортального клапана. При хронической аортальной регургитации левый желудочек становится увеличенным, однако легкие выглядят нормальными (16). При острой аортальной регургитации, например при травме или расслоении аорты, на рентгенограмме ОГК выявляют легочную венозную гипертензию и отек легких без увеличения левого желудочка.

Митральный стеноз чаще всего является вторичным к ревматическому заболеванию сердца. Одним из первых рентгенологических проявлений митрального стеноза является незначительное увеличение левого предсердия. При более тяжелом стенозе левое предсердие еще больше дилатируется, а его ушко может увеличиваться диспропорционально (17). Возможно развитие легочной венозной гипертензии и цефализации, а также увеличение центральных легочных артерий. Митральный клапан часто подвергается кальцификации. У большинства пациентов с митральным стенозом левый желудочек выглядит нормальным.

Хроническая митральная регургитация может быть следствием самых разнообразных причин, таких как ишемическая кардиомиопатия, ревматическое заболевание сердца, пролапс митрального клапана вследствие миксоматозной дегенерации и кальцификация кольца митрального клапана. На рентгенограммах ОГК выявляют увеличение как левого предсердия, так и левого желудочка (рис. 4). Вследствие перегрузки объемом и повышенного давления возможно выраженное увеличение камер. Острую митральную регургитацию могут вызывать разрыв сухожильной хорды или папиллярной мышцы, ишемическая дисфункция и бактериальный эндокардит. Хотя размер сердца может оставаться нормальным, у этих пациентов имеется ле-

восторонняя сердечная недостаточность, вызывающая тяжелый альвеолярный отек легких. Иногда возникает асимметрический отек легких, более тяжелый в правой верхней доле. Он является следствием селективного ретроградного кровотока из митрального клапана в легочные вены правой верхней доли (18). Оценка клапана и количественное измерение степени регургитации проводят методами эхокардиографии или МРТ.

Регургитация на трехстворчатом клапане (см. рис. 4) может быть следствием ишемической кардиомиопатии, ревматического заболевания сердца, аномалии Эбштейна и других причин. В типичных случаях правые камеры сердца увеличиваются, а правое предсердие может быть диспропорционально дилатированным (19). У пациентов с трикуспидальной регургитацией возникает массивное увеличение сердца, известное как «сердце от стенки до стенки».

### ***Ишемическая болезнь сердца***

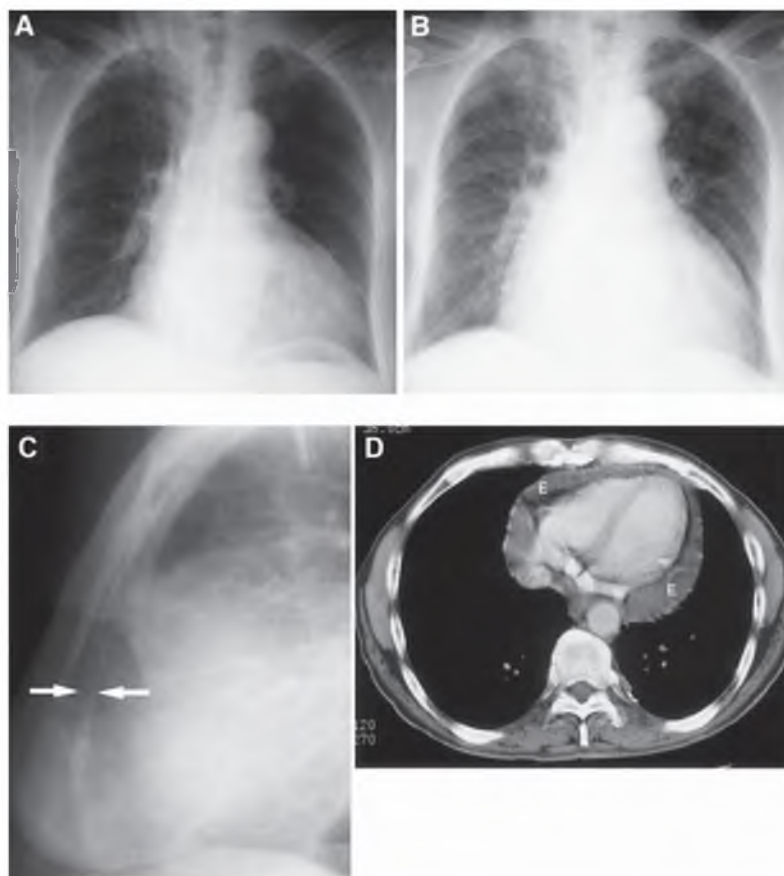
Для оценки пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) могут использоваться несколько методик получения изображения, включая коронарную ангиографию, радионуклидную сцинтиграфию, эхокардиографию, КТ с электронным лучом и МРТ. У пациентов с ишемической кардиомиопатией рентгенограммы ОГК могут оставаться полностью нормальными, даже в случае тяжелого заболевания. Однако у многих из этих пациентов имеется кардиомегалия, особенно увеличение левого желудочка, а также аневризма левого желудочка. Иногда на рентгенограммах выявляется отек легких, особенно у пациентов с остро возникающей одышкой.

Синдром Дресслера, или постинфарктный синдром, проявляется рентгенологически увеличением силуэта сердца вследствие перикардального выпота. Часто встречается плевральный выпот (обычно односторонний слева). И лишь у небольшого количества пациентов имеется уплотнение выпота (20).

Иногда после инфаркта миокарда развивается аневризма левого желудочка. Истинная аневризма чаще всего локализуется на верхушке сердца или на передней стенке левого желудочка. На рентгенограмме ОГК аневризма выглядит как фокальное выпячивание вдоль левой границы сердца (21). В пределах аневризмы иногда можно увидеть тонкий ободок кальцификации. После разрыва левого желудочка, обусловленного острым инфарктом миокарда, возможно развитие псевдоаневризмы (22). Хотя большинство пациентов с разрывом сердца умирают сразу, в небольшом проценте случаев разрыв сдерживается окружающими мягкими тканями, в результате чего формируется псевдоаневризма. Рентгенограммы ОГК могут оставаться нормальными либо может выявляться аномалия контура, чаще всего вдоль задней или диафрагмальной области сердца (22). Окончательный диагноз устанавливают с помощью МРТ, КТ или эхокардиографии. Визуализация, при которой получают срезы сердца, позволяет дифференцировать псевдоаневризму, имеющую узкую шейку, от истинной аневризмы с широкой шейкой, соединяющей ее с камерой желудочка.

Нечастым осложнением инфаркта миокарда является разрыв папиллярной мышцы. На рентгенограмме ОГК выявляется широкий спектр находок, от отсутствия патологии до выраженной кардиомегалии и отека легких. Для диагностики аномального движения створок митрального клапана и количественной оценки тяжести митральной регургитации можно использовать эхокардиографию или МРТ (23).

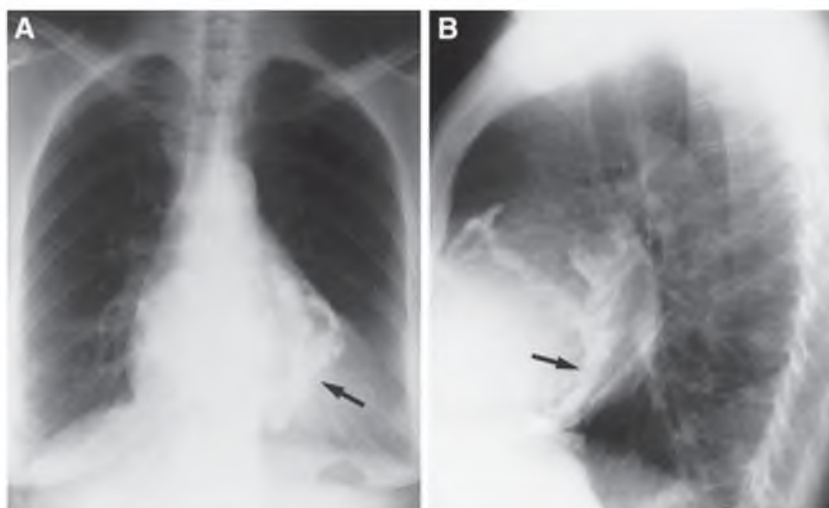
У пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ишемической кардиомиопатией фракция выброса левого желудочка снижена. У большинства таких пациентов развивается левожелудочковая и позже бивентрикулярная недостаточность. Рентгенологическая картина может варьировать от нормального сердца до диффузного



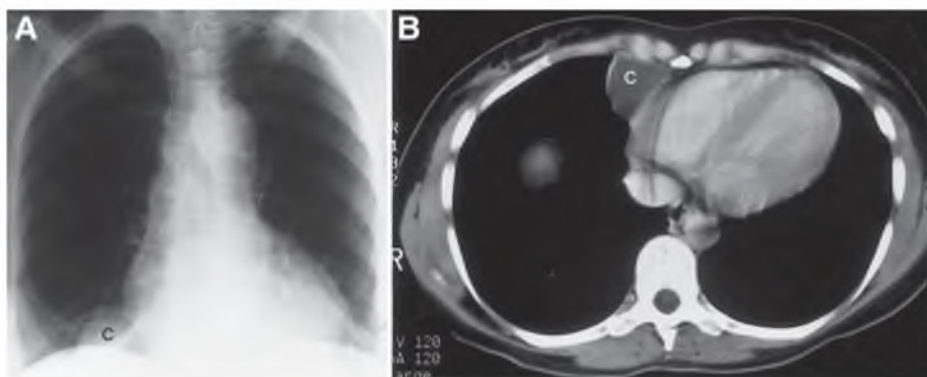
**Рис. 5.** Перикардиальный выпот у 52-летней женщины, находящейся на гемодиализе. (А) Исходная фронтальная рентгенограмма органов грудной клетки. (В) и (С) Рентгенограммы, выполненные через 2 дня непосредственно перед диализом. (В) Сердечный силуэт увеличился в размере. (С) На латеральном изображении видно «признак жировой прокладки». Имеется плотный слой жидкости (между стрелками) между прозрачными слоями эпикардиального и перикардиального жира. (D) На усиленном контрастом КТ-изображении видно большой перикардиальный выпот (Е).

глобулярного увеличения, что может напоминать большой перикардиальный выпот. При эхокардиографическом исследовании выявляют гипокинезию желудочка, дилатацию левого предсердия и левого желудочка.

Кальцификация коронарных артерий является индикатором атеросклероза, а количество кальция коррелирует с общей распространенностью атеросклероза (24). Кальцификацию коронарных артерий выявляют с помощью различных визуализационных методик, включая рентгенографию, флюороскопию и КТ. КТ имеет наибольшую диагностическую точность для выявления кальцификации коронарных артерий (24). В течение последних нескольких лет изучали возможность применения КТ с электронным лучом и мультidetекторной спиральной КТ для диагностики коронарного атеросклероза. Доказательства, полученные в нескольких недавних исследованиях, свидетельствуют в пользу использования КТ с электронным лучом и мультidetекторной спиральной КТ для стратификации риска у бессимптомных лиц и для диагностики ИБС у пациентов с атипичной болью в грудной клетке (25, 26).



**Рис. 6.** Кальцифицирующий перикардит у пациента, имеющего в анамнезе туберкулез. (А) На фронтальной и (В) латеральной рентгенограммах видно плотный кальций (стрелки) в межжелудочковой борозде.



**Рис. 7.** Киста перикарда. (А) На фронтальной рентгенограмме видно гладкое, четко очерченное округлое образование в правом кардио-диафрагмальном углу (с). (В) Усиленное контрастом КТ-изображение демонстрирует четко очерченное, тонкостенное образование, имеющее плотность жидкости.

### **Заболевания перикарда**

На латеральной рентгенограмме ОГК нормальный перикард может визуализироваться у некоторых пациентов в виде искривленного линейного затемнения между перикардальным и субперикардальным жиром. Благодаря отличной контрастной разрешающей способности КТ и МРТ позволяют визуализировать перикард намного лучше, чем обычные рентгенограммы (27, 28).

На рентгенограммах ОГК часто не удается увидеть небольшой выпот в перикард. При увеличении количества перикардальной жидкости силуэт сердца может приобретать глобулярную конфигурацию или конфигурацию типа «бутылка с водой» (рис. 5). Могут стираться нормальные выпячивания и углубления границ сердца, и контуры сердца могут становиться притупленными и невыразительными. Посколь-

ку выпот в перикард может приводить к увеличению силуэта сердца (28), иногда сложно отличить перикардиальный выпот от кардиомегалии. Поскольку перикард простирается до основной легочной артерии, большой перикардиальный выпот может перекрывать сосуды ворот легких. Этого не должно происходить при наличии одной лишь кардиомегалии. Иногда перикардиальный выпот можно увидеть на латеральной рентгенограмме в виде затемненного пояса между перикардиальным и субперикардиальным жиром, и это обозначают как «признак жировой прокладки» (см. рис. 5С). Хотя этот признак специфичный для перикардиального выпота, его чувствительность ограничена.

Эхокардиография является более чувствительным методом, чем обычная рентгенография, для диагностики перикардиального выпота (29). Когда на основании клинических или рентгенологических находок подозревается перикардиальный выпот, для окончательной оценки может использоваться эхокардиография. КТ и МРТ также помогают идентифицировать перикардиальный выпот. Эти методы полезны для идентификации геморрагического выпота (см. рис. 5D) (30).

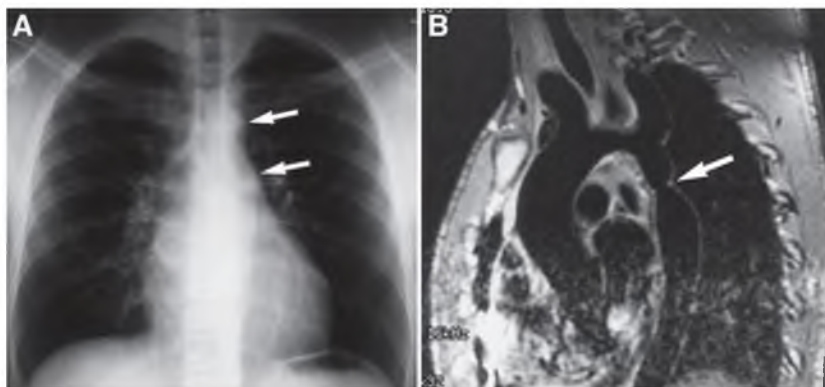
Констриктивный перикардит может возникать в результате открытой операции на сердце, радиационной терапии, вирусной или туберкулезной инфекции либо гемоперикарда (31). Сердечный силуэт обычно остается нормальным или маленьким, а правая граница сердца уплощается (32). Перикардиальный выпот присутствует у большинства таких пациентов, а увеличение левого предсердия и непарной вены — у меньшинства. У немногих пациентов с перикардиальной констрикцией видима кальцификация перикарда. Она чаще всего является следствием туберкулезного перикардита, и ее легче всего увидеть вдоль передней и нижней границ сердца, а также в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах (рис. 6).

Поскольку клинические проявления и находки при констриктивном перикардите и рестриктивной кардиомиопатии частично совпадают, МРТ и КТ играют важную роль в проведении дифференциальной диагностики между этими двумя состояниями. Утолщение перикарда, по крайней мере, до 4 мм является высокочувствительным и специфичным признаком констриктивного перикардита (30). Вспомогательные находки при констриктивном перикардите включают увеличение правого предсердия, нижней полой вены и печеночных вен в дополнение к суженной, «тубулярной» конфигурации правого желудочка. Хотя кальцификация перикарда и его утолщение свидетельствуют о хроническом воспалении перикарда и могут использоваться для подтверждения наличия его констрикции, диагностика должна базироваться на клинических критериях, в дополнение к данным методам визуализации.

Если на рентгенограмме ОГК идентифицируется образование в средостении, для более точной оценки можно выполнить КТ или МРТ (рис. 7). Киста перикарда имеет вид гладкой, хорошо очерченной паракардиальной структуры, наполненной жидкостью. Поскольку кисты являются доброкачественными и обычно не сопровождаются симптомами, их клиническое значение может состоять лишь в том, что для дифференциации кисты от плотного образования нужно выполнять методики визуализации с получением изображений различных сечений. Для диагностики кисты перикарда также используется эхокардиография.

### ***Врожденные заболевания сердца у взрослых лиц***

Взрослых лиц с врожденными заболеваниями сердца делят на три группы: те, кому выполнено хирургическое лечение в детском возрасте, те, кому установили диагноз в детском возрасте, но хирургическое вмешательство не было выполнено, и те, у кого заболевание выявили лишь во взрослом возрасте.



**Рис. 8.** Молодой мужчина с гипертензией. (А) Фронтальная рентгенограмма ОГК демонстрирует признак «цифры 3» (стрелки), что отвечает диагнозу коарктации аорты. Выемки на ребрах не видны на этой рентгенограмме. (В) На косом сагиттальном электрокардиографически синхронизированном спин-эхо МРТ изображении видно тяжелое изолированное пост-дуктальное сужение аорты.

### КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

У взрослых лиц наиболее распространенным является фокальный околопротоковый стеноз. На рентгенограммах ОГК выявляется характерный патологический контур дуги аорты, известный как признак «цифра 3» — двойное выпячивание над областью нормального выпячивания аорты и ниже от него (рис. 8А) (33). Диагностическими для коарктации являются билатеральные симметричные выемки на ребрах у старших детей и взрослых. В последние годы для оценки коарктации аорты до и после хирургического лечения использовали МРТ (рис. 8В) (34). Поскольку это неинвазивная методика, обеспечивающая полную анатомическую и функциональную оценку коарктации, МРТ часто используется вместо диагностической ангиографии.

### ШУНТЫ СЛЕВА НАПРАВО

Наиболее распространенным шунтом слева направо, диагностируемым у взрослых лиц, является вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). На него приходится более 40% случаев врожденных пороков сердца у взрослых (35). Хотя у пациента с небольшим шунтом рентгенограмма ОГК может оставаться нормальной, в типичных случаях имеется увеличение основной легочной артерии, периферических веток легочной артерии, границ правого предсердия и правого желудочка (см. рис. 2А). Эхокардиография позволяет установить размер и локализацию ДМПП, а также ассоциированных аномалий, таких как пролапс митрального клапана. Если ДМПП не выявляется при эхокардиографическом исследовании, можно выполнить МРТ (см. рис. 2В).

При маленьком ДМЖП рентгенограмма ОГК остается без изменений. Однако в случае большого шунта слева направо или наличии вторичной легочной гипертензии легочные артерии, оба желудочка и левое предсердие увеличены. Эхокардиография обычно позволяет выявить место дефекта. В определенных случаях выполняется МРТ, чтобы оценить ассоциированные аномалии или выявить определенные пороки, которые сложно визуализировать с помощью эхокардиографии, например надгребешковый ДМЖП (3).

## ЛИТЕРАТУРА

- Steiner RM, Gross G, Flicker S, et al. Congenital heart disease in the adult patient. *J Thorac Imaging* 1995;10:1–25.
- Danza FM, Fusco A, Breda M. Ductus arteriosus aneurysm in an adult. *AJR* 1984;143:131–133.
- West JB. Regional differences in gas exchange in the lung in erect man. *J Appl Physiol* 1962;17:893–898.
- Kabala JE, Wilde P. Measurement of heart size in the antero-posterior chest radiograph. *Br J Radiol* 1987;60:981–986.
- Milne ENC, Burnett K, Aufrichtig D, et al. Assessment of cardiac size on portable chest films. *J Thorac Imaging* 1988;3:64–72.
- Higgins CB, Reinke RT, Jones WE, et al. Left atrial dimension on the frontal thoracic radiograph: a method for assessing left atrial enlargement. *AJR* 1978;130:251–255.
- Carlsson E, Gross R, Hold RG. The radiological diagnosis of cardiac valvar insufficiencies. *Circulation* 1977;55:921–933.
- Jefferson K, Rees S. *Clinical Cardiac Radiology*, 2nd ed. Butterworths, London, 1980, pp. 3–24.
- Murphy ML, Blue LR, Ferris EJ, et al. Sensitivity and specificity of chest roentgenogram criteria for right ventricular hypertrophy. *Invest Radiol* 1988;23:853–856.
- Berdon WE, Baker DH. Plain film findings in azygos continuation of the inferior vena cava. *AJR* 1968;104:452–457.
- Gutierrez FR, Moran CJ, Ludbrook PA, et al. Pulmonary arterial calcification with reversible pulmonary hypertension. *AJR* 1980;135:177–178.
- Harrison MO, Conte PJ, Heitzman ER. Radiological detection of clinically occult cardiac failure following myocardial infarction. *Br J Radiol* 1971;44:265–272.
- Grainger RG. Interstitial pulmonary oedema and its radiological diagnosis. A sign of pulmonary venous and capillary hypertension. *Br J Radiol* 1958;31:201–217.
- Higgins CB. Radiography of acquired heart disease. In: Higgins CB, ed. *Essentials of Cardiac Radiology and Imaging*. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1992, pp. 1–48.
- Lasser A. Calcification of the myocardium. *Hum Pathol* 1983;14:824–826.
- Follman DF. Aortic regurgitation. Identifying and treating acute and chronic disease. *Postgrad Med* 1993;93:83–90.
- Green CE, Kelley MJ, Higgins CB. Etiologic significance of enlargement of the left atrial appendage in adults. *Radiology* 1982;142:21–27.
- Gurney JW, Goodman LR. Pulmonary edema localized in the right upper lobe accompanying mitral regurgitation. *Radiology* 1989;172:397–399.
- Stanford W, Galvin JR. The radiology of right heart dysfunction: chest roentgenogram and computed tomography. *J Thorac Imaging* 1989;4:7–19.
- Watanabe AM. Ischemic heart disease. In: Kelly NW, ed. *Essentials of Internal Medicine*. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1994, pp. 1511–1512.
- Higgins CB, Lipton MJ. Radiography of acute myocardial infarction. *Radiol Clin North Am* 1980;18:359–368.
- Higgins CB, Lipton MJ, Johnson AD, et al. False aneurysms of the left ventricle. Identification of distinctive clinical, radiographic, and angiographic features. *Radiology* 1978;127:21–27.
- Kotler MN, Mintz GS, Panidis I, et al. Noninvasive evaluation of normal and abnormal prosthetic valve function. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:151–173.
- Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1175–1192.
- Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, et al. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 1996;71:369–377.
- Thompson BH, Stanford W. Imaging of coronary calcification by computed tomography. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:720–733.
- Olson MC, Posniak HV, McDonald V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the pericardium. *Radiographics* 1989;9:633–649.
- Steiner RM, Rao VM. Radiology of the pericardium. In: Grainger RG, Allison J, eds. *Diagnostic Radiology*. Churchill Livingstone, London, 1986, pp. 675–689.
- Engel PJ. Echocardiography in pericardial disease. *Cardiovasc Clin* 1983;13:181–200.
- Sechtem U, Tscholakoff D, Higgins CB. MRI of the abnormal pericardium. *AJR* 1986;147:245–252.
- Vaitkus PT, Kussmaul WG. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: a reappraisal and update of diagnostic criteria. *Am Heart J* 1991;122:1431–1441.
- Carsky EW, Mauceri RA, Azimi R. The epicardial fat pad sign: analysis of frontal and lateral chest radiographs in patients with pericardial effusion. *Radiology* 1980;137:303–308.
- Chen JTT, Khoury M, Kirks DR. Obscured aortic arch on the lateral view as a sign of coarctation. *Radiology* 1984;153:595–596.
- Von Schulthess GK, Higashino SM, Higgins SS, et al. Coarctation of the aorta: MR imaging. *Radiology* 1986;158:469–474.
- Whittemore R, Wells JA, Castellsague X. A second generation study of 427 probands with congenital heart disease and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1459–1467.
- Bremerich J, Reddy GP, Higgins CB. MRI of supracristal ventricular septal defects. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:13–15.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Lipton MJ, Boxt LM. How to approach cardiac diagnosis from the chest radiograph. *Radiol Clin North Am* 2004;42:487–495.

Miller SW, ed. *Cardiac Radiology. The Requisites* (2nd ed.). Elsevier, Philadelphia, 2004.

Steiner RM. Radiology of the heart and great vessels. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease. A Text-book of Cardiovascular Medicine* (6th ed.). W. B. Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 237–272.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДМЖП	— дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОГК	— органы грудной клетки



# 12

## Катетеризация сердца и коронарная ангиография

*Mark J. Ricciardi, MD, Nirat Beohar, MD  
u Charles J. Davidson, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

В 1929 году Werner Forssman выполнил первую катетеризацию сердца у человека, проведя уретральный катетер из своей левой локтевой вены в правые отделы сердца (1). Введение в 1950-х годах в практику катетеризации левых отделов сердца Zimmerman (2) и Limon Lason (3) и селективной коронарной ангиографии Sones (4, 5) положило начало современной эры лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и реваскуляризации. С каждым десятилетием, следовавшим после введения в практику коронарной ангиографии, в реваскуляризационную терапию привносились серьезные новшества: внедрение аортокоронарного шунтирования Favolaro в конце 1960-х годов (6), чрескожной баллонной коронарной ангиопластики Gruentzig в конце 1970-х годов (7, 8) и имплантации коронарного стента Sigwart в конце 1980-х годов (9).

### ПОКАЗАНИЯ

Катетеризация сердца остается совершенно незаменимым диагностическим методом, с помощью которого определяют наличие и тяжесть заболевания сердца. Наиболее распространенными показаниями для катетеризации сердца у взрослых являются идентификация и количественная оценка тяжести поражения коронарных артерий. Показания для коронарной ангиографии представлены в таблице 1 (10).

Кроме визуализации коронарных артерий, катетеризация сердца позволяет оценить функцию левого желудочка (ЛЖ), степень клапанного стеноза и регургитации, получить изображение корня аорты, оценить гемодинамику в правых и левых отделах сердца, выявить внутрисердечные шунты и установить эффективность фармакологических вмешательств.

### ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Относительные противопоказания к катетеризации сердца представлены в таблице 2. Перед проведением процедуры нужно приложить усилия, чтобы ослабить факторы, повышающие ее риск. Лица с повышенным риском, для которых рекомендованы специальные предостережения, перечислены в таблице 3.

### ПРОТОКОЛ ДЕЙСТВИЙ ПЕРЕД КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ

Перед процедурой нужно следовать стандартизованному предоперационному протоколу. Представляем пример такого протокола:

- Пациенту и членам семьи нужно полностью объяснить основные технические аспекты процедуры, ее цели, риски, преимущества и альтернативные методы.

*From: Essential Cardiology: Principles and Practice, 2nd Ed.  
Edited by: C. Rosendorf © Humana Press Inc., Totowa, NJ*

**Таблица 1**  
**Показания класса I и II для коронарной ангиографии**

*Диагностированная ИБС или подозрение \* на ИБС, если пациенты в данный момент не имеют симптомов, либо со стабильной стенокардией*

Пациенты без симптомов или со стабильной стенокардией

**Класс I**

Доказательства высокого риска при неинвазивном исследовании

Стенокардия класса III или IV по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (КССО) на фоне медикаментозного лечения

Пациенты, реанимированные после внезапной сердечной смерти, или наличие устойчивой монотормфной желудочковой тахикардии или неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии.

**Класс IIa**

Стенокардия III или IV класса по классификации КССО, которая корректируется до класса I или II на фоне медикаментозного лечения

Серийные неинвазивные исследования, демонстрирующие прогрессирующие патологические изменения

Пациент с инвалидирующими симптомами или заболеванием, которое невозможно стратифицировать другими методами

Стенокардия I или II класса по классификации КССО, если пациент не переносит медикаментозное лечение или не отвечает на него

Лица, чья профессия связана с безопасностью других (например, летчики, водители автобусов), с патологическими результатами пробы с нагрузкой или клиническим профилем высокого риска

Неспецифическая боль в грудной клетке

**Класс I**

Находки при неинвазивном обследовании, свидетельствующие о высоком риске

**Класс IIa**

Отсутствуют

*Нестабильные коронарные синдромы*

**Класс I**

Высокий или промежуточный риск неблагоприятного клинического исхода у пациентов с нестабильной стенокардией, рефрактерной к начальному адекватному медикаментозному лечению, или рецидивирующие симптомы после начальной стабилизации

Рекомендована urgentная катетеризация

Высокий риск неблагоприятного клинического исхода у пациентов с нестабильной стенокардией

Рекомендована urgentная катетеризация

Нестабильная стенокардия с высоким или промежуточным риском, которая стабилизируется после начального лечения

Нестабильная стенокардия с начальным низким краткосрочным риском, но которая позже при неинвазивном обследовании оценена как нестабильная стенокардия с высоким риском

Подозрение на вариантную стенокардию Принцметала

**Класс IIa**

Отсутствуют

*Пациенты с ишемией после реваскуляризации*

**Класс I**

Подозрение на внезапное закрытие или подострый тромбоз стента после чрескожной реваскуляризации

Повторная стенокардия или критерии высокого риска при неинвазивном исследовании в пределах 9 месяцев после чрескожной реваскуляризации

**Класс IIa**

Повторная симптомная ишемия в пределах 12 месяцев после АКШ

Критерии высокого риска при неинвазивном исследовании, проведенном в любое время после операции

Повторная стенокардия после реваскуляризации, которая неадекватно контролируется медикаментозными средствами

*Во время начального лечения острого ИМ (подозрение на ИМ и зеваяция сегмента ST или блокада ножки пучка Гиса)*

Коронарная ангиография с намерением выполнить первичную ЧТКА

**Класс I**

Как альтернатива тромболитической терапии у пациентов, которым можно выполнить ангиопластику инфаркт-зависимой артерии в пределах 12 часов после начала симптомов или позже 12 часов, если симптомы ишемии персистируют, если это выполняется своевременно опытными врачами при поддержке опытного персонала в оснащенной лаборатории

\*Диагностированная ИБС — перенесенный ранее инфаркт миокарда, АКШ или ЧТКА; подозрение на ИБС — нарушение ЭКГ в покое или индуцированные нагрузкой, свидетельствующие о немой ишемии.

Таблица 1 (продолжение)

---

У пациентов с острым ИМ с зубцом Q и элевацией сегмента ST в пределах 36 часов от начала заболевания, или ИМ с возникновением новой блокады ЛНПГ, у которых возникает кардиогенный шок, возраст которых менее 75 лет и у которых может быть выполнена реваскуляризация в пределах 18 часов после начала шока
<b>Класс IIa</b> Как реперфузионная стратегия у пациентов, которые являются кандидатами на реперфузию, но имеют противопоказания к фибринолитической терапии, если ангиопластика может быть выполнена, как описано ранее в классе I
<b>Ранняя коронарная ангиопластика у пациентов с подозрением на ИМ</b> (имеется элевация сегмента ST или блокада ножки пучка Гиса), которым не выполнили первичную ЧТКА
<b>Класс I</b> Отсутствуют
<b>Класс IIa</b> Кардиогенный шок или персистентная гемодинамическая нестабильность
<b>Ранняя коронарная ангиопластика при остром ИМ</b> (подозрение на ИМ, но нет элевации сегмента ST)
<b>Класс I</b> Персистентные или повторные (переменяющиеся) эпизоды симптомной ишемии, спонтанной или индуцированной, с ассоциированными изменениями на ЭКГ или без них Наличие шока, выраженного застоя в легких или продолжающейся гипотензии
<b>Класс IIa</b> Отсутствуют
<b>Коронарная ангиопластика во время фазы госпитального лечения</b> (пациенты с ИМ с зубцом Q и без зубца Q)
<b>Класс I</b> Спонтанная ишемия миокарда или ишемия миокарда, провоцируемая минимальной нагрузкой, во время восстановительного периода после ИМ Перед окончательным лечением механического осложнения инфаркта, такого как острая митральная регургитация, дефект МЖП, псевдоаневризма или аневризма левого желудочка Персистирующая гемодинамическая нестабильность
<b>Класс IIa</b> Когда подозревается, что ИМ возник вследствие иного механизма, чем тромботическая окклюзия атеросклеротической бляшкой (например, коронарная эмболия, артериит, травма, определенные метаболические или гематологические заболевания или спазм коронарной артерии) Пациенты, пережившие острый ИМ и имеющие ФВ <40%, ЗСН, реваскуляризацию в анамнезе или злокачественную желудочковую аритмию Клиника сердечной недостаточности во время острого эпизода, но после этого продемонстрирована сохраненная функция ЛЖ (ФВЛЖ >40%)
<b>Во время фазы стратификации риска</b> (пациенты со всеми типами ИМ)
<b>Класс I</b> Ишемия при низких уровнях нагрузки с изменениями ЭКГ (депрессия сегмента ST на 1 мм или другие предикторы неблагоприятного клинического исхода) и/или нарушения при визуализации сердца
<b>Класс IIa</b> Клинически значимая ЗСН во время фазы госпитального лечения Неспособность выполнить тест с нагрузкой при наличии ФВ левого желудочка $\leq 45\%$
<b>Периоперационная оценка перед несердечным хирургическим вмешательством или после него</b>
<b>Класс I</b> Пациенты с подозрением на ИБС или диагностированной ранее ИБС Доказательства высокого риска негативного клинического исхода, полученные при неинвазивном обследовании Стенокардия, не реагирующая на адекватную медикаментозную терапию Нестабильная стенокардия, особенно перед началом несердечного хирургического вмешательства с промежуточным или высоким риском Двусмысленные результаты неинвазивного обследования у пациента с высоким клиническим риском, которому планируется хирургическое вмешательство с высоким риском
<b>Класс IIa</b> Множество маркеров промежуточного клинического риска и планируемое хирургическое вмешательство на сосудах Ишемия при неинвазивном обследовании, но без критериев высокого риска

---

Таблица 1 (продолжение)

<p>Двусмысленные результаты неинвазивного обследования у пациента с промежуточным клиническим риском, которому планируется выполнение несердечного хирургического вмешательства с высоким риском</p> <p>Ургентное несердечное хирургическое вмешательство у пациента, выздоравливающего после острого ИМ</p>
<p><b>Пациенты с клапанными заболеваниями сердца</b></p> <p><b>Класс I</b></p> <p>Перед операцией на клапане или баллонной вальвулотомией у взрослого с дискомфортом в грудной клетке, ишемией при неинвазивном обследовании или обоими состояниями</p> <p>Перед операцией на клапане у взрослого, не имеющего боли в грудной клетке, но имеющего множественные факторы риска развития ИБС</p> <p>Инфекционный эндокардит с данными о коронарной эмболизации</p> <p><b>Класс IIa</b></p> <p>Отсутствуют</p>
<p><b>Пациенты с врожденными заболеваниями сердца</b></p> <p><b>Класс I</b></p> <p>Перед хирургической коррекцией врожденного заболевания сердца, когда дискомфорт в грудной клетке или данные неинвазивного обследования свидетельствуют о возможности ассоциированной ИБС</p> <p>Перед хирургической коррекцией подозреваемых врожденных аномалий коронарных артерий, таких как врожденный стеноз коронарной артерии, коронарная артерио-венозная фистула и аномальное отхождение левой коронарной артерии</p> <p>Формы врожденного заболевания сердца, часто ассоциирующиеся с аномалиями коронарных артерий, которые могут осложнить операцию</p> <p>Остановка сердца у молодого пациента, не имеющая объяснений</p> <p><b>Класс IIa</b></p> <p>Перед корригирующей открытой операцией на сердце по поводу врожденного заболевания сердца у взрослого, профиль риска которого увеличивает вероятность сосуществующей ИБС</p>
<p><b>Пациенты с ЗСН</b></p> <p><b>Класс I</b></p> <p>ЗСН вследствие систолической дисфункции со стенокардией или с нарушениями региональной сократимости стенок и/или скintiграфическими доказательствами обратимой ишемии миокарда, когда рассматривается возможность реваскуляризации</p> <p>Перед трансплантацией сердца</p> <p>ЗСН как следствие постинфарктной аневризмы ЛЖ или других механических осложнений ИМ</p> <p><b>Класс IIa</b></p> <p>Систолическая дисфункция с необъяснимой причиной, несмотря на проведенные неинвазивные обследования</p> <p>Нормальная систолическая функция, но эпизодическое возникновение сердечной недостаточности свидетельствует о возможности дисфункции ЛЖ, опосредованной через ишемию</p>
<p><b>Другие состояния</b></p> <p><b>Класс I</b></p> <p>Заболевания, поражающие аорту, когда знания о наличии или степени поражения коронарных артерий являются необходимыми для выбора тактики лечения (например, расслоение аорты или аневризма аорты с диагностированной ИБС)</p> <p>Гипертрофическая кардиомиопатия со стенокардией, несмотря на медикаментозное лечение, когда сведения о коронарной анатомии могут повлиять на лечение</p> <p>Гипертрофическая кардиомиопатия со стенокардией, когда планируется операция на сердце</p> <p><b>Класс IIa</b></p> <p>Высокий риск развития ИБС, когда планируются другие кардиохирургические вмешательства (на пример, перикардэктомия или удаление хронических эмболов из легочной артерии)</p> <p>Проспективный донор непосредственно перед пересадкой сердца, если профиль риска увеличивает вероятность ИБС</p> <p>Бессимптомные пациенты с болезнью Кавасаки, имеющие аневризмы коронарных артерий при эхокардиографии</p> <p>Перед хирургическим вмешательством по поводу аневризмы аорты/расслоения у пациентов, не имеющих установленного диагноза ИБС</p> <p>Недавняя тупая травма грудной клетки и подозрение на острый ИМ без данных об ИБС в анамнезе</p>

ИБС — ишемическая болезнь сердца; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИМ — инфаркт миокарда; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; ЭКГ — электрокардиограмма; МЖП — межжелудочковая перегородка; ФВ — фракция выброса; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ЛЖ — левый желудочек.

**Таблица 2**  
**Относительные противопоказания к коронарной ангиографии**

Необъяснимая лихорадка, нелеченная инфекция	Гликозидная интоксикация
Тяжелая анемия (Hb <8 г/дл)	Аллергия к контрасту в анамнезе, если не провести подготовительного лечения
Выраженный дисбаланс электролитов	Активный или недавний инсульт (<1 мес.)
Активное кровотечение	Прогрессирующая почечная недостаточность
Неконтролируемая системная гипертензия	Беременность

**Таблица 3**  
**Факторы, повышающие риск осложнений**

<b>Повышенный общий медицинский риск</b>
Возраст >70 лет
Сложное врожденное заболевание сердца
Выраженное ожирение
Общая слабость или кахексия
Неконтролируемый уровень глюкозы при ее непереносимости
Сниженное насыщение артериальной крови кислородом
Тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких
Хроническая почечная недостаточность с креатинином > 1,5 мг/дл
<b>Повышенный сердечный риск</b>
Диагностированная ИБС с поражением трех сосудов
Диагностированная ИБС с поражением основного ствола левой коронарной артерии
Функциональный класс IV по NYHA
Значимое заболевание митрального или аортального клапана или механический протез
Низкая фракция выброса (<35%)
Результаты пробы с нагрузкой, свидетельствующие о высоком риске (гипотензия или тяжелая ишемия)
Легочная гипертензия
Давление заклинивания в легочных капиллярах >25 мм рт. ст.
<b>Повышенный сосудистый риск</b>
Антикоагулянтная терапия или диатез с кровотечением
Неконтролируемая системная гипертензия
Тяжелое заболевание периферических артерий
Недавний инсульт
Тяжелая аортальная недостаточность
Крайне большой или малый размер тела

- Перед процедурой нужно собрать анамнез, уделяя особое внимание следующим аспектам:
  - Предыдущие катетеризации сердца (использованные катетеры, сложности с артериальным доступом или канюлированием коронарных артерий);
  - Предыдущие процедуры реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование (АКШ), число шунтов, типы шунтов, шунтированные коронарные артерии, чрескожные коронарные вмешательства, сосуды, в которых выполнялись последние, использованное оборудование, применявшиеся медикаменты);
  - Заболевания периферических артерий и хирургические вмешательства;
  - Наличие сахарного диабета;
  - Непереносимость/аллергия к контрастному веществу;
  - Хроническая антикоагулянтная терапия;
  - Почечная недостаточность;
  - Инсульт;
  - Кровотечение на фоне диатеза.

**Таблица 4**  
**Тактика относительно применения метформина перед ангиографией**

<i>День ангиографии</i>	<i>Отмените метформин</i>
48 часов после ангиографии	Проверьте функцию почек Возобновите прием препарата, если функция нормальная

**Таблица 5**  
**Рекомендованная премедикация при известной аллергии к контрасту**

<i>Плановый оральный режим</i>	<i>Острый внутривенный режим</i>
Преднизолон 50 мг за 13, 7 и 1 час до процедуры	Гидрокортизон 100 мг Дифенгидрамин 25–50 мг Циметидин 300 мг
За 1 час до процедуры Дифенгидрамин 25–50 мг ?Циметидин 300 мг ?Альбутерол 4 мг	

- Физикальное обследование с особым вниманием к волевическому статусу, обследованию кардиореспираторной системы и периферического кровообращения.
- Лабораторное обследование:
  - Общий анализ крови, тромбоциты;
  - Основные биохимические анализы, включая азот мочевины крови, креатинин и глюкозу;
  - Протромбиновое время, частичное тромбoplastиновое время (если необходимо);
  - ЭКГ.

Рентгенограмма органов грудной клетки не обязательна, кроме случаев, когда имеются показания после предоперационного обследования.

- Пациент не должен есть, по крайней мере, 6 часов до процедуры.
- Нужно продолжать прием всех сердечных препаратов, включая аспирин, но не антикоагулянты.

Специальные подгруппы пациентов включают тех, которые получают длительную антикоагулянтную терапию, метформин, а также пациентов с аллергией к контрасту.

- Пациенты должны прекратить прием варфарина, по крайней мере, за 48 часов до процедуры, чтобы обеспечить международное нормализованное соотношение (МНС) менее 1,8. Пациенты, имеющие высокий риск тромбозмобилических осложнений, должны переводиться на гепарин, когда эффект пероральных антикоагулянтов снижается.
- Поскольку контрастная нефропатия может провоцировать ассоциированный с метформином лактацидоз, пациенты, получающие метформин, требуют особого внимания (табл. 4).
- Пациенты, имеющие известную аллергию к контрасту, требуют либо пероральной, либо внутривенной профилактики на протяжении 24 часов перед процедурой (табл. 5).

## КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ

Коронарная ангиография — стандартное название метода визуализации коронарных артерий, обеспечивающего наиболее надежную информацию для принятия решения о медикаментозном лечении, ангиопластике или АКШ. При правильном



**Рис. 1.** Коронарные катетеры Джадкинса: левый (сверху) и правый (снизу), использующиеся для селективной ангиографии левой и правой коронарных артерий.

выполнении исследования пациент отмечает минимальный дискомфорт или его вообще нет, а время выполнения процедуры обычно составляет менее 15 мин.

### ТЕХНИКА

Вследствие относительной легкости выполнения, скорости, надежности и низкой частоты осложнений методика Джадкинса стала наиболее широко используемым методом катетеризации левых отделов сердца и коронарной артериографии. После локальной анестезии с помощью 1% лидокаина выполняется чрескожное вхождение в бедренную артерию путем пункции сосуда на 2–3 см (2 ширины пальца) ниже паховой связки (которая легко пальпируется у худых пациентов и локализуется на плоскости между верхней передней подвздошной остью и краниальным аспектом лобковой кости). У пациентов с центральным ожирением нужно внимательно пальпировать костные ориентиры и проводить флюороскопическую визуализацию головки бедренной кости, которая определяет уровень паховой связки. Именно эта связка, а не паховая складка, должна использоваться как ориентир. С помощью скальпеля выполняется поперечный разрез кожи над бедренной артерией. Используя модифицированную методику Сельдингера, в бедренную артерию под углом 30–45 градусов вводят тонкостенную иглу 18-го калибра. После этого через иглу в артерию проводят покрытый тефлоном «J-образный» проводник диаметром 0,035–0,038 дюйма. После этого на проводник одевают интродюсер с проксимальным однонаправленным клапаном и боковым ответвлением, позволяющий проводить многоразовые замены катетера. Диаметр интродюсера, по крайней мере, равен диаметру коронарного катетера (обычно используются интродюсеры размером 4–6 французских единиц). Внешний диаметр катетера определяется с использованием специальных французских единиц: одна единица = 0,33 мм.

Систолическое и конечно-диастолическое давление в ЛЖ определяют, продвигая катетер типа «поросычий хвост» ретроградно в ЛЖ. Левая вентрикулография выполняется в правой передней косой проекции (РАО 30°) и левой передней косой (LAO 45–60°) проекции во время автоматической инъекции 30–40 мл контрастного средства в ЛЖ через катетер типа «поросычий хвостик» за 3–4 секунды.

Для катетеризации левой (ЛКА) и правой (ПКА) коронарных артерий с целью выполнения коронарной ангиографии продвигают левый и правый катетеры Джадкинса (рис. 1) ретроградно до уровня коронарных синусов. Левый катетер Джадкинса 4 (JL4) имеет форму, позволяющую легко попасть в ствол ЛКА, как только кончик катетера находится в левом коронарном синусе, выполняя при этом минимальные манипуляции. Иногда необходимо выбирать меньшую или большую кривизну катетера, в зависимости от размера корня аорты. Для катетеризации ПКА в большинстве случаев используется правый катетер Джадкинса 4 (JR4). В отличие от левого катетера, правый катетер Джадкинса требует ротации по часовой стрелке, чтобы кончик катетера вошел в ПКА. Но, в зависимости от анатомических особенностей аорты и коронарных артерий, могут использоваться правые катетеры Джадкинса различной формы. Реже используются правые коронарные катетеры Amplatz, многоцелевые и не требующие вращения.

**Таблица 6**  
**Осложнения при выполнении коронарной ангиографии**

<i>Осложнение</i>	<i>Примерная частота</i>
Смерть	1 : 1000
Инфаркт миокарда	5 : 10 000
Цереброваскулярное событие	5 : 10 000
Аритмия	5 : 1000
Сосудистое осложнение	5 : 1000
Реакция на контраст	3 : 1000
Общее число серьезных осложнений	1–2 : 100

После завершения процедуры чаще всего используется мануальная компрессия, чтобы достичь гемостаза после удаления интродюсера из бедренной артерии. Адекватная компрессия бедренной артерии выполняется в месте головки бедренной кости (чуть выше от места пункции). Она корригируется в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения, а также наличия или отсутствия дистально пульса. В типичных случаях гемостаз достигается при компрессии места пункции на протяжении 15–20 мин. При использовании катетеров 4F или 5F обычно достаточно 2 часов постельного режима в горизонтальном положении, чтобы поддержать гемостаз и позволить пациенту перемещаться. Использование катетеров 6F может требовать 3–4 часов постельного режима. Недавно начали использовать «гемостатические повязки», марлевые прокладки, импрегнированные субстанциями, усиливающими гемостаз, с целью укорочения периода компрессии бедренной артерии и постельного режима. Проводятся исследования, чтобы определить их эффективность. Поскольку компрессия артерии может провоцировать вазовагальные реакции, нужно иметь под рукой атропин для ургентного применения.

Альтернативно, вместо мануальной компрессии можно применять механические приспособления для закрытия сосудов (в двух наиболее часто используемых устройствах для закрытия места артериотомии применяются коллаген и шов). У отдельных пациентов такие приспособления позволяют сократить постельный режим и сразу удалить интродюсер. См. подраздел «Осложнения» ниже.

Чрескожный доступ через плечевую артерию используется значительно реже и его, как обычно, резервируют для пациентов с тяжелым заболеванием артерий нижних конечностей. Аналогично используют рассечение в области плечевой артерии, при этом имеется преимущество непосредственной визуализации артерии и закрытия места артериотомии. В некоторых центрах местом выбора для обеспечения доступа является лучевая артерия. Перед использованием с этой целью лучевой артерии нужно доказать наличие положительного теста Аллена проходимости локтевой артерии (то есть после мануальной компрессии обеих лучевой и локтевой артерий при сжатом кулаке нормальный цвет должен возвратиться к расслабленной кисти после прекращения надавливания на локтевую артерию). Более высокий риск тромбоземболии при артериальном доступе через верхнюю конечность оправдывает болюсное назначение низкой дозы гепарина внутривенно или внутриартериально.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Риск развития серьезных осложнений после коронарной ангиографии небольшой. Правильно собранный анамнез, физикальное обследование, а также обзор всех лабораторных данных, ЭКГ и визуализационных исследований позволяют выделить многих пациентов, имеющих риск развития нежелательных событий. Частота выявления осложнений, ассоциирующихся с катетеризацией сердца, представлена



в таблице 6 (10–12). Частота смерти или инфаркта миокарда у пациента, которому выполняют плановую катетеризацию сердца в лаборатории с достаточно опытным персоналом, чрезвычайно низкая. Цереброваскулярное осложнение, особенно транзиторная потеря неврологической функции, встречается несколько чаще. Специального упоминания заслуживают сосудистые осложнения и индуцированная контрастом нефропатия.

### ***Сосудистые осложнения***

Кровотечение в месте артериального доступа является причиной большинства осложнений, встречающихся после катетеризации сердца, и его часто можно избежать. Наиболее частыми сосудистыми осложнениями являются подкожная гематома, формирование псевдоаневризмы, артериовенозная фистула, ретроперитонеальное кровотечение и гематома. Самый высокий риск имеют пациенты пожилого возраста, с необычными размерами тела (крупными или малыми), с диатезом на фоне кровотечения и те, кто получает антикоагулянты или антитромбоцитарные средства. Чтобы избежать сосудистых осложнений, крайне важно соблюдать осторожность и обращать внимание на детали в момент артериальной пункции и удаления интродюсера.

Для избежания осложнений очень важно правильно установить интродюсер в артерии. Поскольку время пребывания интродюсера коррелирует с частотой осложнений в месте сосудистого доступа, интродюсеры удаляют как можно быстрее. Проблемы с гемодинамикой и антикоагуляцией решают до удаления интродюсера (артериальное давление не должно быть слишком низким или слишком высоким, и пациенты, которым недавно вводился гепарин, должны иметь время активированного свертывания крови менее 170 с). Более новые механические приспособления для закрытия сосуда, которые уже упоминались, позволяют легче удалять интродюсер и сократить постельный режим. Однако их способность уменьшать частоту развития сосудистых осложнений, по сравнению с внимательной и методичной мануальной компрессией, пока не установлена. На самом деле они могут приводить к новым, связанным с катетеризацией осложнениям, таким как инфекция внутрисосудистого приспособления и окклюзия сосуда.

### ***Контраст-индуцированная нефропатия***

Токсическое влияние на почки, связанное с контрастным веществом, возникает у 1,4–2,3% пациентов, получающих контрастное вещество (13). Предикторами почечной недостаточности, возникающей вследствие действия контраста, являются: (1) исходная дисфункция почек, (2) дегидратация, (3) использованный объем контраста, (4) сахарный диабет и (5) застойная сердечная недостаточность. Пациенты с диабетом и почечной недостаточностью имеют самый высокий риск возникновения токсического действия контраста.

Такие факторы, как гидратация пациента перед процедурой с помощью физраствора, сведение к минимуму общего объема контраста (менее 30 мл) и использование неионных, низкоосмолярных или изоосмолярных контрастных агентов, снижают риск токсического влияния на почки у пациентов с исходной почечной недостаточностью. Форсированный диурез с использованием маннитола или фуросемида был менее эффективным, чем простая внутривенная гидратация физраствором (14). В нескольких исследованиях выявили, что оральное назначение антиоксиданта *п*-ацетилцистеина снижает частоту индуцированной контрастом нефропатии, тогда как другие исследования не выявили положительного эффекта. Использование

n-ацетилцистеина вошло в клиническую практику частично из-за легкости использования и низкого риска побочных эффектов, хотя только ожидаются результаты больших рандомизированных исследований.

Благоразумный подход к пациенту с почечной недостаточностью, которому выполнят коронарную ангиографию, состоит в том, чтобы:

- Обеспечить адекватную гидратацию перед процедурой. Предпочтение отдают внутривенной гидратации (1 литр физраствора на протяжении 12–24 часов перед процедурой и после нее).
- Использовать ангиографию в двух плоскостях, если это возможно.
- Ограничивать дозу контраста до <30 мл для диагностических исследований и до <100 мл для чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).
- Использовать поэтапные процедуры, когда ЧКВ выполняется позже (обычно не ранее чем через 48 часов после диагностической процедуры).
- Использовать низкоосмолярное или изоосмолярное контрастное средство.
- Отменить потенциально нефротоксические препараты (например, нестероидные противовоспалительные препараты), если это возможно.
- Отменить метформин перед процедурой и не возобновлять его прием, пока креатинин сыворотки не вернулся к норме либо в течение 48 часов после процедуры.
- Избегать повторной экспозиции к контрасту в период реконвалесцентной фазы острого тубулярного некроза.
- Рассмотреть возможность назначения n-ацетилцистеина по 600 мг per os 2 раза в день на протяжении 2 дней.

## АНАТОМИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Сердце кровоснабжается ЛКА и ПКА, которые обычно берут начало соответственно из левого и правого синусов Вальсальвы.

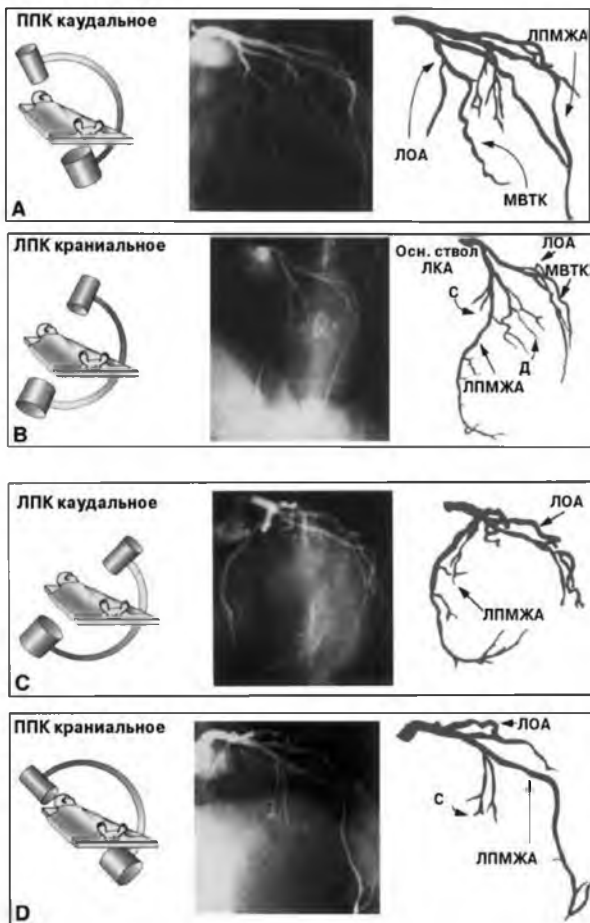
### *Преобладание коронарных артерий*

Термин преобладание (доминантность) применяют к артерии, снабжающей заднюю диафрагмальную часть межжелудочковой перегородки (задняя нисходящая артерия [ЗНА]) и диафрагмальную поверхность ЛЖ (задняя латеральная артерия [ЗЛА]). Когда эти ветки происходят из ПКА, говорят, что система является *праводоминантной*; когда они происходят из левой огибающей артерии (ЛОА), — система *леводоминантная* (артерия атриовентрикулярного (АВ) узла в этом случае также происходит из ЛОА). Смешанная доминантность или кодоминантность имеет место, когда не определяется четкое доминирование ПКА или ЛОА. Коронарная циркуляция является праводоминантной приблизительно у 85% людей, леводоминантной — у 8% и кодоминантной — у 7%. Доминантность при отсутствии ИБС не имеет какого-либо особого клинического значения.

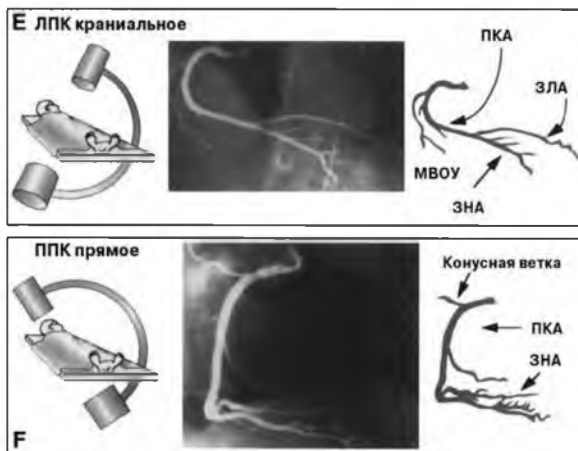
### *Нормальная анатомия коронарных артерий (рис. 2)*

*Основной ствол ЛКА* берет свое начало в верхней части левого синуса Вальсальвы, имеет диаметр 3–6 мм и длину до 10 мм. Он проходит позади выносящего тракта правого желудочка, после чего происходит его разделение на левую переднюю межжелудочковую артерию (ЛПМЖА) и ЛОА.

Левая ПМЖА проходит вдоль передней межжелудочковой борозды в направлении верхушки сердца и от нее отходят септальная перфорирующая и диагональная



**Рис. 2.** Представлены репрезентативные ангиографические изображения левой и правой коронарных систем. Для описания различных изображений используется положение усилителя изображения относительно пациента. *Изображения левой коронарной артерии (ЛКА):* на ППК (правом переднем косом) каудальном изображении видно среднюю и дистальную часть основного ствола ЛКА, проксимальную часть левой передней межжелудочковой артерии (ЛПМЖА), большую часть левой огибающей артерии (ЛОА) и маргинальные ветки тупого края (МВТК). На ЛПК (левом переднем косом) краниальном изображении видно среднюю и дистальную часть ЛПМЖА, ее септалную (С) и диагональную (Д) ветки, а также проксимальную часть ЛОА и ее маргинальные ветки тупого угла. ЛПК каудальное изображение или изображение «паук» демонстрирует проксимальную часть основного ствола ЛКА, проксимальную часть ЛПМЖА, а также ее септалную и диагональные ветки.



**Рис. 2.** (продолжение). Изображения правой коронарной артерии (PКА): на ЛПК краниальном изображении видно тело PКА и особенно перекрест или бифуркацию дистального отдела PКА на заднюю латеральную (ЗЛА) артерию и заднюю нисходящую артерию (ЗНА). Также хорошо видна маргинальная ветка острого угла (МВОУ). На ППК прямом изображении также видно тело PКА, конусную ветку, а также средний и дистальный отдел ЗНА. (Из источника 35; с разрешения от Elsevier.)

ветки. Первая септальная перфорирующая ветка обозначает соединение между проксимальным и средним сегментами ЛПМЖА. У небольшого числа пациентов основной ствол ЛКА подвергается «трифуркации», а именно, между ЛОА и ЛПМЖА появляется срединная артерия — *ramus intermedius*. Эта артерия снабжает свободную стенку вдоль латерального края ЛЖ.

ЛОА появляется в месте бифуркации (или трифуркации) основного ствола ЛКА (или иногда из отдельного отверстия в левом коронарном синусе) и проходит в левой АВ борозде. Маргинальные артерии тупого края отходят от ЛОА и кровоснабжают боковую стенку ЛЖ. Место появления первой маргинальной артерии соответствует соединению между проксимальным и средним сегментами ЛОА. Если она является доминантной, ЛОА дает начало ЗНА, ЗЛА и часто артерии АВ узла. У 30% людей в проксимальном отделе ЛОА отходит большая левопредсердная ветка, и она дает начало артерии синусового узла. У пациентов с ИБС она может являться важным кондуктом для коллатерального кровотока в систему PКА.

PКА берет свое начало в правом коронарном синусе в точке, которая находится несколько ниже, чем место появления ЛКА в левом синусе. PКА проходит вдоль правой АВ борозды в направлении перекреста (точки на диафрагмальной поверхности сердца, где встречаются правая АВ борозда, левая АВ борозда и задняя АВ борозда). Первая ветка PКА, конусная артерия, может служить источником коллатеральной циркуляции у пациентов с окклюзией ЛПМЖА. У двух третей пациентов артерия синусового узла отходит от проксимальной части PКА, как раз дистально от конусной артерии. Эта артерия кровоснабжает синусовый узел, часто — правое предсердие или оба предсердия. Как и ЛОА, которая также проходит в АВ борозде, PКА дает начало маргинальным артериям, первая из которых обозначает соеди-

нение между проксимальным и средним сегментами ПКА. Окклюзия ПКА проксимально по отношению к маргинальной ветке правого желудочка может вызвать инфаркт правого желудочка с его гемодинамическими последствиями. В области дистального перекреста ПКА разделяется на ЗНА и ЗЛА. От ЗНА отходят несколько маленьких септальных перфорирующих артерий, которые снабжают нижнюю треть перегородки. Как и для ЛПМЖА, отхождение под прямым углом септальных перфорирующих артерий помогает идентифицировать ЗНА. Верхушка изгиба ЗЛА часто является местом отхождения артерий АВ узда.

### ***Аномалии коронарных артерий***

Знание часто встречающихся аномалий коронарных артерий является очень важным при выполнении катетеризации сердца. Аномалии коронарных артерий выявляются в 1–1,5% коронарных ангиограмм (15), и обычно они доброкачественные. Наиболее распространенной аномалией коронарной анатомии является отдельное появление ЛПМЖА и ЛОА (то есть отсутствие основного ствола ЛКА). Эта доброкачественная аномалия выявляется у 0,4–1% пациентов и может ассоциироваться с двустворчатым аортальным клапаном. Вторая наиболее распространенная аномалия — отхождение ЛОА от ПКА или от правого коронарного синуса.

Из клинически значимых аномалий наиболее распространенной является отхождение основного ствола ЛКА или ЛПМЖА от правого синуса Вальсальвы или ПКА от левого синуса. Некоторые из таких артерий могут проходить между аортой и легочной артерией, что предрасполагает к их «перекручиванию» и коронарной недостаточности. При тетраде Фалло ЛПМЖА отходит от ПКА у 4% пациентов. В более редких случаях основной ствол ЛКА, ЛПМЖА или ПКА могут отходить от легочной артерии. Около 90% таких пациентов умирают в младенческом возрасте, кроме случаев, когда имеется шунт слева направо с ретроградным заполнением через коронарные коллатерали.

### ***Фистула коронарной артерии***

Большинство фистул коронарных артерий вовлекают ПКА и опорожняются в правый желудочек, правое предсердие или коронарный синус. В большинстве случаев шунт является маленьким и у пациента нет симптомов. Однако при больших размерах шунта могут возникать легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, бактериальный эндокардит, ишемия миокарда и (редко) разрыв сердца (16).

### ***Миокардиальные мостики***

У 5–12% людей ЛПМЖА опускается из эпикарда в субмиокардиальную зону, где она склонна к сужению во время систолического сокращения (17). Хотя большая часть коронарного кровотока приходится на диастолу, может возникнуть ишемия или инфаркт миокарда.

## **КИНОАНГИОГРАФИЯ**

Первичной целью коронарной ангиографии является контрастирование просвета всех сегментов эпикардиальных коронарных артерий и их ветвей (а также любого хирургически созданного шунта), по крайней мере, в двух ортогональных плоскостях. Должны визуализироваться на всем протяжении стенозы коронарных артерий, причем они не должны перекрываться другими артериями. Коронарная ангиография позволяет визуализировать основные эпикардиальные артерии и их ветви второго, третьего и иногда четвертого порядка.

## **Терминология ангиографических изображений (рис. 2)**

В большинстве кардиологических катетеризационных лабораторий рентгеновская трубка находится под столом пациента, а усилитель изображения, а также соединенная с ним видео- и кинокамера — над пациентом на рычаге в форме С. В зависимости от положения усилителя и пациента определяется ангиографическая проекция. Например, если усилитель изображения находится под наклоном и слева от пациента, такая проекция называется левой передней косой. При каудальной проекции усилитель изображения наклонен в направлении к стопам пациента. Степень наклона усилителя изображения отмечается в градусах (например, ЛПК 45°, каудальная 20°).

### **Ангиографические проекции**

Коронарные артерии находятся в одной из двух ортогональных плоскостей. ЛПМЖА и ЗНА лежат в плоскости межжелудочковой перегородки, а ПКА и ЛОА — в плоскости АВ клапанов. Наилучшими ангиографическими проекциями для визуализации этих артерий в профиль являются косые изображения. Левое переднее косое изображение под углом 60° проходит через плоскость межжелудочковой перегородки. Правое переднее косое изображение под углом 30° проходит через плоскость АВ клапанов, а плоскость межжелудочковой перегородки видна из него *en face*. Если в указанных двух проекциях стеноз не виден на всей длине или возникает перекрытие зоны интереса другими артериями, необходимо добавлять проекции при краниальном или каудальном наклоне. Часто используются комбинации краниальной или каудальной, правой и левой косых проекций.

### **Ангиография шунтов после аортокоронарного шунтирования**

Прогрессирование атеросклероза в венозных и артериальных шунтах часто оправдывает ангиографию с контрастированием коронарных артерий и шунтов у пациентов, которым ранее было выполнено АКШ. Большинство аортокоронарных шунтов канюлируются с помощью правого катетера Джаджкина или специально сконструированного для шунтов левого и правого катетеров. Также имеются катетеры для внутренних грудных артерий, с помощью которых выполняют селективную канюляцию левой и правой внутренних грудных артерий. Для визуализации шунтов в типичных случаях используются те же проекции, с помощью которых получают изображение нативных коронарных артерий. Важно увидеть проксимальный анастомоз в профиль, чтобы избежать неправильной интерпретации неудачной постановки катетера как окклюзии или сужения шунта. Основное тело шунта нужно увидеть, по крайней мере, из двух проекций. Поскольку дистальный анастомоз часто является местом стеноза, нужно получить такую его проекцию, чтобы не было его перекрытия сосудами.

### **«Подводные камни» коронарной ангиографии**

Большинство «подводных камней» в коронарной ангиографии включают ошибки, когда пропускаются стенозы или другие аномалии. Наиболее распространенными ангиографическими «подводными камнями» являются:

- **Нераспознанный стеноз основного ствола ЛКА:** Изображение основного ствола ЛКА нужно получить в нескольких проекциях, причем сосуд не должен перекрываться позвоночником. Притупление кривой давления, измеренного через катетер (результат «вклинивания» катетера в стенозированный сосуд, что вызывает

притупление кривой), и отсутствие рефлюкса контраста в аорту свидетельствуют о наличии стеноза в устье основного ствола ЛКА. Адекватную оценку стеноза в устье основного ствола ЛКА усложняют несколько факторов. Это, в частности, неотъемлемая сложность оценки аорто-остального атеросклеротического поражения, податливость артерии к индуцированному катетером вазоспазму (см. ниже), высокая степень вариабельности между разными исследователями в оценке тяжести стеноза основного ствола ЛКА и прогностическая значимость переоценки или недооценки тяжести поражения основного ствола ЛКА.

- **Слишком мало проекций.** Эксцентрические поражения, а также поражения, перекрытые другим сосудом, могут пройти незамеченными, если не использовать дополнительные проекции. Выявление эксцентрических стенозов требует процирования короткой оси стенозированного просвета.
- **Неадекватное затемнение.** Неадекватное затемнение может вызвать потерю контраста и создать впечатление о стенозе в устье основного ствола ЛКА, быть причиной не визуализации боковых ветвей, тромба, а также привести к гипероценке или недооценке степени стеноза. Правильно выбранные размеры катетеров и скорость инъекции контраста позволяют избежать этой проблемы.
- **Аорто-остальные поражения.** Если подозревается аорто-остальное поражение вследствие частичной вентрикулизации или притупления кривой давления, полезным может быть выполнение инъекции контраста в момент удаления катетера из устья артерии.
- **Неспособность распознать окклюзии.** Окклюзии в месте отхождений артериальных веток имеют тенденцию проходить незамеченными, и их можно распознать лишь по позднему наполнению дистального сегмента через коллатеральный кровоток.
- **Спазм, индуцированный кончиком катетера.** Индуцированный кончиком катетера спазм может возникать в месте кончика катетера или в пределах 1 см от него. Он вызывается механическим раздражением и рефлекторным сокращением артерии. Перед тем как повторить инъекцию контраста, пациенту нужно ввести нитроглицерин внутрикороноарно или назначить препарат под язык.
- **Врожденные варианты.** Варианты отхождений или распределения коронарных веток могут ввести оператора в замешательство. Полезно помнить, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий встречается намного чаще, чем необычные анатомические варианты. Перед тем как необычный сосуд трактовать как вариант анатомии, нужно исключить окклюзию или большой коллатеральный канал.

### **Количественная ангиографическая оценка повреждения сосуда**

В условиях стресса нормальный кровоток в коронарной артерии может увеличиваться в три-четыре раза (резерв коронарного кровотока от 3 до 4). При снижении диаметра просвета больше чем на 50% (снижение площади поперечного сечения на 75%) способность коронарной артерии к нормальному увеличению резерва кровотока может нарушаться (то есть сужение диаметра меньше чем на 50% обычно не является гемодинамически значимым). Стеноз диаметра больше чем на 70% (уменьшение площади поперечного сечения на 90%) серьезно ограничивает способность артерии увеличивать кровоток по сравнению с уровнем кровотока в покое. Уменьшение диаметра на 90% может уменьшать антеградный кровоток даже в покое (18–20). Важной также является протяженность сужения. Например, сужение

длиной 10 мм с уменьшением диаметра на 50% будет менее гемодинамически значимым, чем сужение длиной 30 мм с уменьшением диаметра на 50%.

Способность коронарной ангиографии количественно оценивать степень стеноза ограничивается тем фактом, что изображение является «люменограммой». Стенозы можно оценивать лишь путем сравнения с соседними референтными сегментами, которые, как предполагается, не имеют поражения. В большинстве артерий также поражен референтный сегмент, что приводит к недооценке тяжести стеноза. Кроме того, сегменты артерии, находящиеся рядом с зонами более густого контрастирования (например, перекрытие артериальной веткой), склонны к перцепционному артефакту вследствие эффекта Маха (21), что является следствием физиологического процесса латерального ингибирования. Эти нейроингибиторные взаимодействия в сетчатке и центральной нервной системе эксперта приводят к тому, что сегменты артерии, находящиеся рядом с более густо контрастированной перекрывающей артерией, выглядят менее густыми и напоминают стеноз.

Чтобы улучшить количественную оценку размера артерии, ее абсолютный диаметр можно сравнивать с размером диагностического катетера. Такой подход к количественной оценке стеноза ограничивается его зависимостью от визуальной оценки и подвержен существенной вариабельности между разными операторами (22). Чтобы обойти эти ограничения, были разработаны дигитальные калиперы и количественная коронарная ангиография, а также несколько компьютерных подходов к количественной ангиографии (23).

### ***Ангиографическая оценка миокардиального кровотока***

Тяжесть стеноза и состояние микрососудистого русла определяют кровоток в дистальной артерии. Группа исследования TIMI впервые предложила схему для количественной оценки коронарной перфузии, которая позволила оценивать прогноз после инфаркта миокарда (24, 25). Представляем классификацию TIMI для оценки коронарного кровотока:

**Степень 0:** Перфузия отсутствует.

Не выявляется антеградное передвижение контраста за точкой окклюзии.

**Степень 1:** Пенетрация без перфузии.

Контраст проходит через точку перфузии, но антеградный кровоток не может вызвать контрастирование дистального отдела сосуда.

**Степень 2:** Частичная перфузия.

Контраст проходит через точку обструкции, но попадает в дистальную часть артерии со скоростью более медленной, чем скорость в нестенозированных артериях того же пациента.

**Степень 3:** Полная перфузия.

Антеградный кровоток в дистальное коронарное русло быстрый и полный.

Эта классификация TIMI может использоваться для количественной ангиографической оценки перфузии коронарных артерий. Автоматический счетчик кадров исчисляет количество кадров фильма, которые проходят до того, как пораженная артерия контрастируется. Хотя методика оценки по TIMI более трудозатратна, она более объективна и воспроизводима и более тесно коррелирует с клиническими исходами, чем обычные методы оценки (26).



### ***Коллатеральная коронарная циркуляция***

Обычно коллатерали не удается выявить при коронарной ангиографии, пока реципиентный сосуд не сужен по крайней мере на 90%. Распространенный метод количественной оценки наполнения коллатералей — система градирования Cohen и Rentrop (27):

**Степень 0:** Нет никаких коллатералей.

**Степень 1:** Коллатеральный кровоток едва удается выявить. Контрастный агент проходит через коллатерали, но не контрастирует реципиентный эпикардальный сосуд.

**Степень 2:** Частичный коллатеральный кровоток. Контраст входит в артерию, но ему не удается полностью контрастировать целевую эпикардальную артерию.

**Степень 3:** Полностью коллатеральный кровоток. Контраст входит и вызывает полное контрастирование целевого эпикардального сосуда.

Развитие и генетическое манипулирование формированием коллатералей у пациентов, имеющих обструкцию коронарных артерий, является предметом интенсивных исследований. У некоторых пациентов коллатеральная циркуляция является единственным кондуитом для перфузии определенных участков миокарда. Этот очень важный «клапан безопасности» при коронарной обструкции характеризуется существенной вариабельностью между разными пациентами. Им можно объяснить существенные отличия исходов пациентов как при острой, так и хронической ИБС. У пациентов с тотальными окклюзиями было показано, что региональная сократимость ЛЖ существенно лучше в сегментах, кровоснабжаемых адекватными коллатералами, чем у пациентов, имеющих неадекватное коллатеральное кровообращение.

### ***Спазм коронарной артерии***

Спазм коронарной артерии может играть важную роль при стенокардии, индуцированной нагрузкой, при нестабильной стенокардии, при остром инфаркте миокарда и внезапной смерти. Для установления диагноза и исключения атеросклеротического заболевания часто необходимо выполнить коронарную ангиографию. Ранее в катетеризационных лабораториях довольно часто применялось провокационное тестирование, но сегодня оно выполняется редко. Если рассматривается возможность выполнения провокационных проб, все вазодилаторы отменяют, по крайней мере, на 24 часа. Можно использовать внутривенное введение эргоновина малеата или внутрикоронарное введение ацетилхолина, мощных артериальных вазоконстрикторов, польза которых в диагностике вариантной стенокардии доказана (28). Тест считается положительным, если возникает фокальный спазм, и он ассоциируется с клиническими симптомами и/или изменениями сегмента ST на ЭКГ. Реверсию индуцированного спазма коронарной артерии вызывают путем назначения нитроглицерина внутрикоронарно. Диагностическая польза от провокационного тестирования зависит от исследуемой популяции. Индуцированный кончиком катетера спазм нельзя отождествлять с вазоспастической ИБС.

### ***Внутрисосудистая ультрасонография***

Хотя коронарная ангиография считается референтным стандартом для визуализации коронарной артерии, она позволяет выявить лишь то атеросклеротическое

поражение артерий, при котором бляшки выступают во внутрисосудистый столбик контраста. Этот метод характеризуется ограниченной способностью выявлять общий объем бляшки или оценивать процесс прогрессирования заболевания. Наоборот, внутрисосудистая ультрасонография (ВСУС) обеспечивает томографическую оценку, аналогичную гистологическим поперечным сечениям, а также обеспечивает информацию относительно морфологии бляшки, структуры стенки сосуда, а также площади сосуда и просвета. ВСУС имеет следующие преимущества перед ангиографией:

- Позволяет прояснить суть ангиографически сомнительных или промежуточных поражений. Это особенно ценно при поражении в области основного ствола ЛКА, где бывает сложно провести количественную оценку с помощью ангиографии.
- Оценка коронарных стенозов до и после чрескатетерных коронарных вмешательств. ВСУС доказала свою пользу в определении истинного размера сосуда перед имплантацией стента и правильности размещения стента после его имплантации.
- У пациентов после пересадки сердца поражение коронарных артерий лучше всего исследовать с помощью ВСУС, поскольку после трансплантации развитие атеросклеротического процесса носит диффузный характер.

### **ЛЕВАЯ ВЕНТРИКУЛОГРАФИЯ**

Левая вентрикулография — это контрастирование ЛЖ с помощью контрастного агента, она является важной частью катетеризации левых отделов сердца. Показания для левой вентрикулографии включают оценку нарушений сократимости стенок, фракции выброса, а также наличия и тяжести митральной регургитации. Осмолярность и вазодилататорные эффекты болюсной инъекции контрастного агента во время вентрикулографии могут ухудшать ее переносимость у отдельных пациентов. Высокий риск осложнений во время левой вентрикулографии имеют такие пациенты: (1) с тяжелым симптомным аортальным стенозом, (2) с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или стенокардией в покое, (3) с тромбом ЛЖ, особенно если он мобильный или выступает в просвет ЛЖ, и (4) с левосторонним эндокардитом.

#### ***Анализ сегментарной сократимости стенок и фракции выброса***

Двухплоскостная оценка сократимости стенок обеспечивает отличную возможность оценки функции ЛЖ. В правой передней косой проекции различают переднебазальный, переднелатеральный, верхушечный, диафрагмальный и нижнебазальный сегменты ЛЖ, а в левой передней косой проекции — латеральный, заднелатеральный, верхушечный септальный и базальный септальный сегменты (рис. 3). Сокращение стенки качественно классифицируют как гипердинамическое; нормальное; незначительно, средне- или выражено гипокинетическое; акинетическое (отсутствует систолическое сокращение) или дискинетическое (парадоксальное движение во время систолы). Общую фракцию выброса оценивают визуально или определяют с помощью количественного компьютерного анализа. Наиболее часто используется метод центральной линии, при котором используют конечно-диастолический и конечно-систолический контуры, чтобы оценить фракцию укорочения кардиальных сегментов.



**Рис. 3.** Левый желудочек, визуализируемый из правой передней косой (ППК) и левой передней косой (ЛПК) проекций. Такая двухплоскостная оценка позволяет провести сегментарный анализ функции левого желудочка.

### **Визуальная оценка регургитации**

Клапанную регургитацию можно оценивать визуально, определяя относительное количество контраста, который попадает в камеру, проксимальную к камере, куда он вводился. Оригинальная классификация, созданная Sellers и соавторами (29), является стандартом в большинстве катетеризационных лабораторий и ее можно использовать для оценки митральной регургитации во время левой вентрикулографии:

- 1+ Минимальная струя регургитации контраста, которая исчезает с каждым ударом.
- 2+ Умеренное контрастирование проксимальной камеры, которое исчезает с каждым ударом.
- 3+ Интенсивное контрастирование проксимальной камеры, равное контрастированию дистальной камеры.
- 4+ Интенсивное контрастирование проксимальной камеры, которое становится более выраженным, чем контрастирование дистальной камеры, и часто сохраняется во всей серии изображений.

Основным «подводным камнем» этой классификации является отсутствие контроля относительно того, что проксимальные камеры могут быть разных размеров (то есть митральная регургитация определенной степени более полно контрастирует левое предсердие нормального размера, чем левое предсердие, в котором произошла компенсаторная дилатация).

### **Фракция регургитации**

Хотя это и не используется часто в клинической практике, ангиографически полученные объемы можно использовать для вычисления фракции регургитации (ФР). В отличие от визуальной оценки тяжести регургитации, этот метод обеспечивает количественную оценку клапанной регургитации. ФР является той частью ангиографического ударного объема, который не вносит свой вклад в реальный сердечный выброс (СВ):

$$\text{ФР} = \frac{\text{РУО}}{\text{УО}},$$

где РУО — регургитантный ударный объем (ангиографический ударный объем минус ударный объем, направленный вперед), а УО — ударный объем, направленный

вперед. Ударный объем, направленный вперед, равняется сердечному выбросу (определяется методом Фика или методом термодилюции), деленному на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Сравнение ФР и регургитации, оцененной визуально, следует правилу 20/40/60:

ФР менее 20% эквивалентна регургитации 1+.

ФР между 21% и 40% эквивалентна регургитации 2+.

ФР между 41% и 60% эквивалентна регургитации 3+.

ФР более 60% эквивалентна регургитации 4+.

## НАДКЛАПАННАЯ АОРТОГРАФИЯ

В 1929 году Dos Santos и сотрудники впервые описали аортографию (30), выполненную путем непосредственной пункции иглой абдоминальной аорты. Сегодня используется периферический артериальный доступ, при котором, как и при вен-трикулографии, нужно вводить большой объем контраста под высоким давлением за короткий промежуток времени. Показания для надклапанной аортографии (или аортографии корня аорты):

- *Аортальная регургитация.* Появление контраста в ЛЖ во время надклапанной аортографии подтверждает диагноз аортальной регургитации. Классификация Sellers, описанная выше для оценки митральной регургитации, также используется для количественной оценки тяжести аортальной регургитации.
- *Аортокоронарное шунтирование.* Когда локализация шунтов или их количество не известно или подозревается проксимальная окклюзия, надклапанная аортография может использоваться для неселективного контрастирования шунтов.
- *Аневризмы аорты.* Хотя сегодня имеется большое число неинвазивных методик, таких как чреспищеводная эхокардиография, контрастная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), аортография грудной аорты остается широко используемым диагностическим инструментом для оценки аневризм восходящей аорты.
- *Расслоение аорты.* Аортография может точно идентифицировать расслоение аорты, показывая лоскут интимы, контрастирование ложного просвета и деформацию истинного просвета. Выбор диагностического метода при расщепляющей аневризме аорты (чреспищеводная эхокардиография, КТ, МРТ или аортография) зависит от локального опыта и гемодинамической стабильности пациента.
- *Коарктация аорты.* Аортография в этой ситуации играет важную роль, поскольку она позволяет отличить полное прерывание аорты и гипоплазированный сегмент аорты от наиболее распространенного типа коарктации, при котором имеется стеноз в месте перешейка сразу дистально от левой подключичной артерии. Центры, имеющие опыт использования КТ и МРТ, могут достичь подобного диагностического разрешения неинвазивным путем.

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Гемодинамический компонент катетеризации сердца в основном нацелен на измерение давления и кровотока, отверстия стенозированного клапана и вычисление внутрисердечного сброса.

### *Измерение давления*

Внутрисосудистое давление в типичных случаях измеряется путем использования наполненного жидкостью катетера, присоединенного к датчику давления, кото-

рый определяет волну давления в середине катетера. Большинство используемых датчиков давления являются приборами, измеряющими электрическое напряжение. Кривая давления искривляет диафрагму или проволоку внутри датчика: эта энергия конвертируется в электрический сигнал, пропорциональный оказанному на диафрагму давлению, и при этом используется принцип Витстоновского моста. После этого сигнал усиливается и записывается в виде аналогового сигнала. Датчики давления должны калиброваться против известного давления, и референтный ноль выставляется в начале процедуры катетеризации. Чтобы установить на датчике «ноль», датчик должен быть помещен на уровне предсердия, что соответствует приблизительно среднему уровню грудной клетки.

Потенциальными источниками ошибки измерения являются: артефакт движения катетера (движение кончика катетера в пределах камеры, где измеряется давление), артефакт конечного давления (катетер с отверстием на конце измеряет искусственно повышенное давление вследствие попадания струи или высокой скорости волны давления), артефакт прижимания катетера (когда катетер прижимается к стенкам или клапанам камеры сердца), а также обструкция кончика катетера в середине малых сосудов или клапанных отверстий, что является следствием размера самого катетера. Использование катетеров с микроманометрами, когда датчики давления размещены на кончике катетера, значительно уменьшает ошибки при измерении. Однако вследствие дороговизны, хрупкости прибора и необходимого времени для калибрации такие катетеры сегодня используются редко.

### **Сердечный выброс**

Волюметрический кровоток или СВ (выраженный в литрах на минуту) можно измерить несколькими методами. Здесь мы коротко обсудим методы Фика и термодилуции. Другие методы измерения СВ включают методику разведения индикатора, ангиографический СВ и доплеровский метод измерения скорости кровотока.

Принцип Фика состоит в том, что количество индикаторной субстанции в крови, покидающей циркуляцию, должно равняться сумме количества этой субстанции, входящей в циркуляцию, и любого количества, которое дополнительно попало в циркуляцию во время транзита. Общее количество субстанции, которая проходит любую точку в циркуляции за единицу времени, является произведением концентрации этой субстанции и скорости кровотока. СВ по методу Фика (31) рассчитывается таким образом:

$$\text{СВ Фика (л/мин)} = \frac{\text{потребление } O_2 \text{ (мл/мин)}}{\text{А-В разница } O_2 \text{ (мл/100 мл)} \times \text{переносимая емкость } O_2 \text{ (мл/100 мл)} \times 10}$$

$$= \frac{\text{потребление } O_2 \text{ (мл/мин)}}{(\text{Арт насыщ.} - \text{СВ насыщ.}) \times \text{Hb (г/100 мл)} \times 1,36 \times 10}$$

Где (А-В)  $O_2$  — разница содержания  $O_2$  между артериальной и смешанной венозной кровью, выраженной в мл  $O_2$  на 100 мл крови. Переносимая емкость  $O_2$  (мл/100 мл) рассчитывается путем умножения гемоглобина (в г/100 мл) на 1,36.

Использование метода Фика ограничено относительно трудоемким измерением потребления  $O_2$  и тенденцией недооценивать СВ при наличии существенной трикуспидальной регургитации. Для вычисления оценочного сердечного выброса по Фику часто используют оценочное потребление кислорода, базируясь на росте и весе пациента.

**Таблица 7**  
**Нормальные показатели внутрисердечного давления**

<i>Камера</i>	<i>Давление (мм рт. ст.)</i>
Правое предсердие	3–5
Правый желудочек	20–25/3–5
Легочная артерия	20–25/10–15
Давление заклинивания в легочных капиллярах	10–15
Левый желудочек	100–140/10–15
Аорта	100–140/60–80

Метод термодилуции требует инъекции болюса жидкости (физраствора или декстрозы), температура которой отличается от температуры тела, в проксимальный порт катетера. Результирующее изменение температуры жидкости измеряется термистором, находящемся на дистальном конце катетера. СВ обратно зависит от площади под кривой термодилуции, представленной в виде функции температуры против времени. Меньшая площадь под кривой указывает на более высокий СВ. Этот метод вошел в стандартную практику, поскольку его легко использовать. Он менее точный, чем метод Фика, в условиях нерегулярного ритма и при состояниях с низким СВ.

### **Катетеризация правых отделов сердца**

Катетеризация правых отделов сердца обеспечивает важную гемодинамическую информацию, которую часто невозможно получить неинвазивными методами. Для ее выполнения используют катетеры с плавающим баллоном (Свана-Ганза), которые позволяют легко проникнуть в правое предсердие, правый желудочек (ПЖ) и легочную артерию через внутреннюю югулярную, подключичную, плечевую или бедренную вены.

### **Кривые давления в предсердии**

Давление в правом и левом предсердиях — это венозные кривые, представляющие собой диастолическое наполнение. Имеется три положительных отклонения (волны *a*, *c* и *v*) и два негативных отклонения (снижение *x* и *y*).

- Волна *a* отражает сокращение предсердия и следует сразу за зубцом *p* ЭКГ.
- Снижение *x* следует за волной *a* и соответствует расслаблению предсердия и движению вниз кольца трехстворчатого клапана, возникающему вследствие сокращения ПЖ.
- Волна *c* прерывает снижение *x* и вызвана протрузией закрытого трикуспидального клапана в правое предсердие.
- Вторым пиком давления является волна *v*, вызванная возвращением крови в предсердие с периферии и отражающая податливость предсердия.
- Снижение *y* следует после волны *v* и отражает открытие трехстворчатого клапана и опорожнение правого предсердия в ПЖ. (Относительно нормальных значений внутрисердечного давления и кривых см., соответственно, табл. 7 и рис. 4.)

### **Кривые давления в желудочке**

Кривые в ПЖ и ЛЖ по своей морфологии подобны. Систола желудочков возникает во время зубца *T* на одновременно записанной ЭКГ. Диастолическое давление в желудочках характеризуется волной быстрого раннего наполнения, во время которого происходит большая часть наполнения желудочков, фазой медленного наполнения, а также волной *a*, обозначающей систолу предсердия.

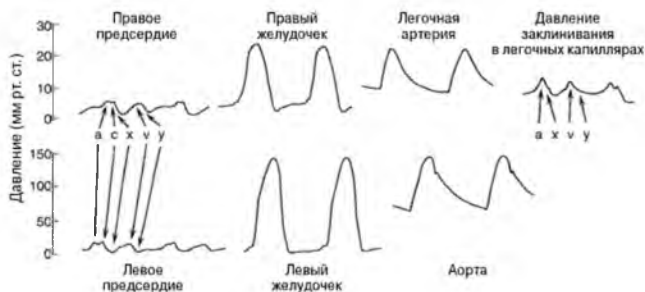


Рис. 4. Репрезентативные кривые из правых и левых отделов сердца. Подробности в тексте.

Таблица 8  
Часто используемые гемодинамические формулы

СВ по Фикку	$VO_2$ (мл/мин)
	$(\text{Арт. СВ } O_2 \text{ насыщ.}) \times \text{Hb (мг/дл)} \times 13,6$
ССР (единицы Вуда)	$\text{Ср. ДАо (мм рт. ст.)} - \text{ДПП (мм рт. ст.)}$
	СВ (л/мин)
ЛСП (единицы Вуда)	$\text{Ср. ДЛА (мм рт. ст.)} - \text{Ср. ДЗЛК (мм рт. ст.)}$
	СВ (л/мин)
$Q_{ef}$ (л/мин)	$VO_2$ (мл/мин)
	$(\text{ЛВО}_2 \text{ насыщ.} - \text{СВО}_2 \text{ насыщ.})$
$Q$ рециркулированный системный ( $Q_{rsf}$ , л/мин)	$Q_s$ (л/мин) - $Q_{ef}$ (л/мин)
$Q$ рециркулированный легочный ( $Q_{rpl}$ , л/мин)	$Q_r$ (л/мин) - $Q_{ef}$ (л/мин)
$Q_r$ (л/мин)	$VO_2$ (мл/мин)
	$\text{ЛВО}_2 \text{ насыщ.} - \text{ЛАО}_2 \text{ насыщ.}$
$Q_s$ (л/мин)	$VO_2$ (мл/мин)
	$\text{Арт}O_2 \text{ насыщ.} - \text{СВО}_2 \text{ насыщ.}$
$СВО_2$ насыщ. (%)	$\frac{3 \text{ ВПВ насыщ.} + \text{НПВ насыщ.}}{4}$
% шунт слева направо	$\frac{Q \text{ рецир. лег. (л/мин)}}{Q \text{ общ. лег. (л/мин)}}$
% шунт справа налево	$\frac{Q \text{ рецир. сист. (л/мин)}}{Q \text{ общ. сист. (л/мин)}}$

СВ — сердечный выброс;  $VO_2$  — потребление кислорода; арт. — артериальный; СВ — смешанная венозная кровь; насыщ. — насыщение, выражено как фракция; Hb — гемоглобин (мг/дл); ССР — системная сосудистая резистентность; Ср. ДАо — среднее давление в аорте; ДПП — давление в правом предсердии; ЛСП — легочная сосудистая резистентность; Ср. ДЛА — среднее давление в легочной артерии; Ср. ДЗЛК — среднее давление заклинивания в легочных капиллярах; Q — кровоток;  $Q_{ef}$  — эффе́ктивный кровоток;  $Q_s$  — системный кровоток;  $Q_r$  — легочный кровоток; ЛВ — легочная вена; ЛА — легочная артерия; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена.

Конечно-диастолическое давление обычно измеряется в начале изоволюмического сокращения, что соответствует зубцу R на одновременно записанной ЭКГ.

### **Сосудистая резистентность**

Резистентность к кровотоку в легочной и системной циркуляции легко вычислить. Этот показатель обеспечивает важную информацию при многих патологических состояниях, включая легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность и заболевания клапанов сердца. Его определяют с использованием закона Ома ( $V = IR$ ) (табл. 8). Резистентность вычисляется в единицах Вуда, и ее часто преобразуют в дин $\times$ с/см $^3$  путем умножения на 80.

### **Внутрисердечные шунты**

Различают следующие виды внутрисердечных шунтов: слева направо (оксигенированная кровь с левых отделов сердца смешивается с системная венозная кровь), справа налево (неоксигенированная венозная кровь смешивается с артериальной кровью) или смешанные. Следующие термины используются для описания комплексных шунтов и проведения вычислений для шунтов (см. табл. 8):

*Эффективный кровоток (Qef)* — количество системно смешанной венозной крови, которая циркулирует через легкие, оксигенируется и после этого циркулирует через системные капилляры.

*Рециркулированный системный кровоток (Qrsf)* — количество относительно десатурированной, системно смешанной венозной крови, которая рециркулирует непосредственно в аорту, не проходя оксигенацию в легких.

*Рециркулированный легочный кровоток (Qrpf)* — количество полностью сатурированной легочной венозной крови, которая рециркулирует в легочную артерию, не проходя через системные капилляры.

*Общий легочный кровоток (Qp)* — эффективный кровоток плюс рециркулированный легочный кровоток.

*Общий системный кровоток (Qs)* — эффективный кровоток плюс рециркулированный системный кровоток.

Чтобы быстро оценить наличие внутрисердечного шунтирования слева направо, берут серийные пробы крови на насыщение кислородом. Ступенеподобное увеличение насыщения крови кислородом указывает на патологическое увеличение содержания  $O_2$  между камерами, находящимися проксимально и дистально от уровня шунтирования. О наличии существенного шунта слева направо свидетельствует увеличение насыщения крови кислородом более 7% на уровне правого предсердия и более 5% на уровне правого желудочка или легочной артерии. Степень шунтирования в типичных случаях представляют как отношение легочного кровотока к системному ( $Qp/Qs$ ).  $Qp/Qs > 1$  свидетельствует о шунтировании слева направо;  $Qp/Qs < 1$  — о шунтировании справа налево. Степень шунтирования также можно представлять как процент шунтирования справа налево или слева направо и это используют, когда имеется в наличии двунаправленное шунтирование (см. табл. 8).

### **Оценка стенозированных клапанов**

Вычисление площади клапана, базирующееся на гемодинамических измерениях, основано на принципе Бернулли, эту методику предложили Горлин и Горлин.



### МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Митральный стеноз (МС) вызывает диастолический градиент давления между левым предсердием и ЛЖ. Средний градиент давления через митральный клапан (ГМК) зависит от степени МС, СВ и периода диастолического наполнения (ПДН). Средний градиент давления можно непосредственно измерить с помощью катетеров, размещенных в левом предсердии и ЛЖ. Чаще вместо давления в левом предсердии используется давление заклинивания в легочных капиллярах. Это требует правильной оценки давления заклинивания с использованием катетера с отверстием на конце, флюороскопического контроля и/или подтверждения насыщения крови кислородом (насыщение крови кислородом в легочных капиллярах и левом предсердии в норме 97% или выше).

Таким образом, можно рассчитать площадь митрального клапана (ПМК), используя формулу Горлина: (32)

$$\text{ПМК (см}^2\text{)} = \frac{1000 \times \text{СВ (л/мин)}}{37,7 \times \sqrt{\text{ГМК (мм рт. ст.)} \times \text{ЧСС (в 1 мин)} \times \text{ПДН (с/уд.)}}$$

Вычисление ПМК может быть неправильным в условиях низкой и высокой ЧСС и сопутствующей митральной регургитации. МС является тяжелым, когда площадь митрального клапана составляет менее 1,3 см<sup>2</sup>.

### АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Как и градиент давления через митральный клапан, градиент через аортальный клапан зависит от СВ и тяжести клапанного стеноза. Хотя для описания аортального стеноза часто используют градиент между пиковым давлением в аорте и пиковым давлением в ЛЖ, это нефизиологическое измерение, которое получают из кривых давления, записанных одновременно. С другой стороны, средний градиент через аортальный клапан является физиологическим и этому измерению нужно отдавать предпочтение для обеспечения информации о тяжести обструкции. На практике градиент между пиковыми давлениями часто тесно соответствует истинному среднему градиенту, если не имеется состояний с низким СВ или нарушений сердечного ритма. Оптимальный метод получения градиента через аортальный клапан предусматривает одновременное измерение давления в аорте и ЛЖ с использованием катетеров в каждой камере.

Площадь аортального клапана (ПАК) можно вычислить, используя формулу Горлина: (32)

$$\text{ПАК} = \frac{1000 \times \text{СВ (л/мин)}}{44,3 \times \sqrt{\text{ГМК (мм рт. ст.)} \times \text{ЧСС (в 1 мин)} \times \text{ПСИ (с/уд.)}}$$

где ГМК — средний градиент давления через аортальный клапан; ПСИ — период систолического изгнания. Вычисление ПАК может быть неточным при наличии низкой или высокой ЧСС, низкого СВ и существенной аортальной регургитации. ПАК менее 1,0 см<sup>2</sup> соответствует тяжелому аортальному стенозу; ПАК менее 0,75 см<sup>2</sup> соответствует критическому аортальному стенозу.

Площадь и митрального, и аортального клапана можно приблизительно оценить, используя упрощенную формулу Гакки (33):

$$\text{Площадь клапана (см}^2\text{)} = \frac{\text{СВ (л/мин)}}{\sqrt{\text{средний градиент давления}}}$$

### **Рестриктивное и констриктивное заболевания сердца**

И миокардиальная рестрикция, и перикардиальная констрикция — состояния, сопровождающиеся нарушениями диастолического наполнения. Диастолическая дисфункция при рестрикции является следствием неподатливого миокарда желудочков. В то же время, причиной констриктивного заболевания сердца является рубцевание с последующей потерей эластичности перикардиального мешка. Патологическое наполнение при обоих состояниях вызывает выравнивание диастолического давления в ПЖ и ЛЖ с характерной кривой диастолического наполнения желудочка «резкое снижение и плато» или знак квадратного корня» ( $\sqrt{\quad}$ ). Такой тип диастолического наполнения является результатом раннего опорожнения предсердия в желудочек, после чего следует быстрый подъем и плато вследствие патологического позднего наполнения желудочка. На кривой давления в правом предсердии оба доминирующие в норме снижения у и х становятся более выраженными, вызывая конфигурацию «W» или «M».

Существенное отличие между двумя состояниями касается взаимодействия между желудочками, или их взаимозависимости. При констрикции межжелудочковая перегородка в процесс не вовлечена и поэтому может выпячиваться в направлении ЛЖ, позволяя изменениям гемодинамики в ПЖ (таким как увеличение объема ПЖ на вдохе) передаваться на ЛЖ. При рестриктивной кардиомиопатии жесткая перегородка препятствует такому взаимодействию. Несмотря на это, анализ гемодинамики часто не позволяет надежно отличить эти два состояния. В большинстве случаев ключами к дифференциации этих двух состояний являются клинический анамнез, ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки (или КТ). Так, наличие сопутствующего заболевания, которое может вызывать инфильтрацию сердца (например амилоидоз), низкий вольтаж QRS или нарушения проводимости на ЭКГ являются серьезными аргументами в пользу диагноза рестрикции при наличии соответствующей гемодинамической картины. В пользу констриктивного поражения свидетельствуют анамнез заболевания перикарда или патологические состояния, которые могут вовлекать перикард (туберкулез, перикардит, рак и т. д.) в совокупности с наличием кальция в перикарде при рентгенографии органов грудной клетки (или утолщенным перикардом на КТ).

Когда анамнез и простые диагностические параметры не позволяют четко отличить констрикцию от рестрикции, помогают следующие гемодинамические данные:

<i>Констрикция</i>	<i>Рестрикция</i>
КДДПЖ = КДДЛЖ в пределах 5 мм рт. ст.	КДДЛЖ > КДДПЖ на 5 мм рт. ст.
КДДПЖ > 1/3 СДПЖ	КДДПЖ < 1/3 СДПЖ
СДПЖ < 60 мм рт. ст., часто < 40	СДПЖ > 40 мм рт. ст., иногда > 60
СДПЖ, СДЛЖ дискордантны при дыхании	СДПЖ, СДЛЖ конкордантны при дыхании

КДДПЖ — конечно диастолическое давление в правом желудочке; КДДЛЖ — конечно диастолическое давление в левом желудочке; СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке; СДЛЖ — систолическое давление в левом желудочке.

### **Тампонада сердца**

Катетеризация сердца имеет неочинимое значение в установлении гемодинамической значимости выпота в перикард. Тампонада сердца является состоянием,

при котором жидкость в полости перикарда вызывает компрессию и существенно нарушает наполнение сердца, приводя к гипотензии, тахикардии и снижению ударного объема (34). При катетеризации сердца можно выявить следующие изменения:

1. Повышенное давление в правом предсердии с характерным сохраненным систолическим снижением  $x$  и отсутствием или минимальным диастолическим снижением  $y$  (свидетельствует о том, что опорожнение правого предсердия нарушается рано в диастолу вследствие компрессии ПЖ).
2. Повышение давления в правом предсердии и выравнивание его с внутривнутрикардиальным давлением. Диастолическое давление в ПЖ равняется внутривнутрикардиальному давлению и давлению в правом предсердии, и на кривой давления в ПЖ отсутствует характерная для констриктивного заболевания конфигурация «резкое снижение и плато». Физиология тампонады возникает тогда, когда наполнение ПЖ и ЛЖ ограничивается неспособностью сердца адекватно растягиваться во время диастолы. Если интраперикардальное давление не повышено, а давление в правом предсердии и интраперикардальное давление не являются фактически идентичными, диагноз тампонады сердца является сомнительным.
3. Преувеличенное повышение давления в правом предсердии на вдохе и снижение системного давления (парадоксальный пульс). В норме на вдохе увеличивается венозный возврат к правым отделам сердца, что приводит к повышению конечно-диастолического объема ПЖ. Увеличенный ПЖ заставляет межжелудочковую перегородку выпячиваться в направлении ЛЖ, что приводит к некоторому уменьшению конечно-диастолического объема ЛЖ, ударного объема и систолического артериального давления. При тампонаде компрессия ПЖ усиливает выпячивание межжелудочковой перегородки влево, что приводит к более выраженному снижению систолического артериального давления на вдохе ( $> 10$  мм рт. ст. при спокойном дыхании).

### **Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия**

Выявление динамического градиента давления в выносящем тракте ЛЖ при наличии гипертрофии ЛЖ свидетельствует о гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОК). В катетеризационной лаборатории можно легко выполнить разнообразные физиологические пробы, которые основаны на наличии при ГОК динамической обструкции в выносящем тракте ЛЖ. Эти пробы могут обеспечить полезную информацию. Измеряя одновременно давление в аорте и ЛЖ, можно продемонстрировать повышение субаортального градиента давления у пациента с ГОК с помощью следующих проб: *проба Вальсальвы* (форсированный выдох против закрытой гортани), *проба Брокенбрафа* (провоцирование желудочковой экстрасистолы путем манипулирования катетером в ЛЖ) или *фармакологические пробы* (амилнитрат, нитроглицерин).

<i>Пробы</i>	<i>Механизм</i>
Проба Вальсальвы	Снижение венозного возврата усиливает градиент давления путем снижения объема и размера ЛЖ
Амилнитрат/нитроглицерин	Снижение преднагрузки усиливает градиент давления путем снижения объема и размера ЛЖ
Проба Брокенбрафа	Энергичное сокращение после экстрасистолы усиливает градиент давления и снижает пульсовое давление в аорте*

\*У пациента без ГОК желудочковая экстрасистола увеличивает пульсовое давление последующего желудочкового сокращения. Проба Брокенбрафа может также усиливать конфигурацию типа пик-и-купол кривой аортального давления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивное гемодинамическое исследование и исследование с введением рентгенконтраста сердца и связанных с ним структур остаются ключевыми методами оценки пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Многие из методов, описанных в этом разделе, являются золотым стандартом при оценке сердечно-сосудистой системы, и с этими методами сравнивают новые и менее инвазивные методы диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Forssman W Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085.
2. Zimmerman HA, Scott RW, Becker ND. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation* 1950; 1:357.
3. Limon Lason R, Bouchard A. El cateterismo intracardíaco: Cateterización de las cavidades izquierdas en el hombre intracardíaco. *Arch Inst Cardiol Mexico* 1950; 21:271.
4. Sones FM Jr, Shirey EK, Proudfit WL, Westcott RN. Cine coronary arteriography (abstract). *Circulation* 1959; 20:773.
5. Sones FM Jr. Cine coronary arteriography. In: Hurst JW, Logue RB, eds. *The Heart*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1970. pp. 377.
6. Favoloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:334.
7. Gruentzig A, et al. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977; 56:1121-1127.
8. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61.
9. Sigwart U, Urgan P, Golf S, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988; 78:1121-1127.
10. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756-1824.
11. Davis K, Kennedy JM, Kemp HG, et al. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation* 1979; 59:1105.
12. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 17:5.
13. Shehadi WH. Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrence and distribution patterns. *Radiology* 1982; 143:11.
14. Solomon R, Warner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1416.
15. Yamanaka O, Hoobs RE. Coronary artery anomalies in 128,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21:28.
16. Levin DC, Fellows KE, Abrams HL. Hemodynamically significant primary anomalies of the coronary arteries: angiographic aspects. *Circulation* 1978; 58:25.
17. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982; 103:282.
18. Gould KL, et al. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis—instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87.
19. Wilson RE, Marcus ML, White CW. Prediction of physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:723.
20. Uren NG, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1782.
21. Randall PA. Mach bands in cine coronary arteriography. *Radiology* 1978; 129:65.
22. Gibson CM, Safian RD. Limitations of cineangiography—impact of new technologies for image processing and quantitation. *Trends Cardiovasc Med* 1992; 2:156.
23. Gronenschild E, Janssens J, Thijssen F, CAAS II: a second generation system for off-line and on-line quantitative coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33:61.
24. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932.
25. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 32:1615.
26. Gibson CM. TIMI frame count: a new standardization of infarct-related artery flow grade, and its relationship to clinical outcomes in TIMI-4 trial. *Circulation* 1994; 90:1-20.
27. Cohen M, Rentrop P. Limitations of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *Circulation* 1985; 74:469.
28. Heupler FA, et al. Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1978; 41:631.
29. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillihal CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technique, indications and interpretation in 700 cases. *Am J Cardiol* 1964; 14:437.
30. Dos Santos R, Lamas AC, Pereira-Caldas J. Anteriografia da aorta e dos vasos abdominais. *Med Contemp* 1929; 47:93.
31. Fagard R, Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Eur Heart J* 1990; 11:1.
32. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951; 41:1.
33. Hakki AH. A simplified valve formula for the calculation of stenotic cardiac valve areas. *Circulation* 1981; 63:1050.
34. Reddy PS, Curtis EI, O'Toole JD, Shaver JA. Cardiac tamponade: hemodynamic observations in man. *Circulation* 1978; 58:265.
35. Bittle JA, Popma J. Coronary arteriography. In: Braunwald F, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 6th ed. Baim DS, ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.

Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2004.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АВ	— атриовентрикулярный
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
АР	— аортальная регургитация
ВПВ	— верхняя полая вена
ВСУС	— внутрисосудистая ультрасонография
ГАК	— градиент через аортальный клапан
ГМК	— градиент через митральный клапан
ДЗЛК	— давление заклинивания в легочных капиллярах
ДПП	— давление в правом предсердии
ЗЛА	— задняя латеральная артерия
ЗНА	— задняя нисходящая артерия
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
КССО	— Канадское сердечно-сосудистое общество
КТ	— компьютерная томография
ЛВ	— легочная вена
ЛЖ	— левый желудочек
ЛНПГ	— левая ножка пучка Гиса
ЛОА	— левая огибающая артерия
ЛП	— левое предсердие
ЛПК	— левая передняя косая проекция
ЛСР	— легочная сосудистая резистентность
МВТК	— маргинальная ветка тупого края
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МНС	— международное нормализованное соотношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— митральный стеноз
НПВ	— нижняя полая вена
ОА	— огибающая артерия
ПАК	— площадь аортального клапана
ПДН	— период диастолического наполнения
ПЖ	— правый желудочек
ПКА	— правая коронарная артерия
ПМЖА	— передняя межжелудочковая артерия
ПМК	— площадь митрального клапана
ППК	— правая передняя косая проекция
ПСИ	— период систолического изгнания
РУО	— регургитантный ударный объем
СВ	— сердечный выброс
Ср. ДАо	— среднее давление в аорте
Ср. ДЛА	— среднее давление в легочной артерии
ССР	— системная сосудистая резистентность
УИ	— усилитель изображения
УО	— ударный объем
ФВ	— фракция выброса
ФР	— фракция регургитации

---

ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА	— чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	— электрокардиограмма
Hb	— гемоглобин
NYHA	— Нью-Йоркская ассоциация сердца
Qef	— эффективный кровоток
Qp	— легочный кровоток
Qs	— системный кровоток
TIMI	— The Thrombolysis in Myocardial Infarction; Тромболизис при инфаркте миокарда
VO <sub>2</sub>	— потребление кислорода

# 13

## Радиоизотопная визуализация при сердечно-сосудистых заболеваниях

*Diwakar Jain, MD u Barry L. Zaret, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

При радиоизотопной визуализации используются уникальные свойства радиофармацевтических препаратов, позволяющие получать у пациентов неинвазивные изображения физиологических феноменов, анатомических структур и метаболических реакций, а также различных физиологических пространств и отделов (1). Радиоизотопная визуализация играет важную роль в неинвазивной оценке пациентов с ранее диагностированной или подозреваемой ишемической болезнью сердца (ИБС). Существует большое количество разнообразных радиофармацевтических препаратов и методик сцинтиграфической визуализации, позволяющих получить существенную диагностическую и прогностическую информацию относительно перфузии миокарда, метаболизма, функции сердца и миокардиального некроза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом разделе приведен краткий обзор различных кардиологических методик радиоизотопной визуализации, их применения в клинической практике и недавних достижений в этой сфере.

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

Из разнообразных методик, используемых в радиоизотопной кардиологии, наиболее часто применяется визуализация миокардиальной перфузии.

#### *Физиологические аспекты*

ИБС характеризуется сужением просвета коронарных артерий вследствие отложения атероматозного материала в их стенках. Этот сложный процесс развивается медленно в течение нескольких десятилетий. Симптомы заболевания появляются относительно поздно — уже в результате существенного сужения коронарных сосудов. Сужение артерии препятствует дистальной перфузии миокарда. При частичном уменьшении просвета перфузия миокарда в покое может быть нормальной, но она не в состоянии адекватно увеличиваться при повышении потребности миокарда в кислороде, а именно при физической нагрузке или фармакологической вазодилатации. Это приводит к региональной гетерогенности кровотока, которую можно визуализировать при инъекции радиометок, экстрагируемых миокардом пропорционально региональному кровотоку.

#### *Радиометки*

### Таллий-201

Таллий-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) является традиционной меткой перфузии (2).  $^{201}\text{Tl}$  ведет себя как аналог калия и входит в миоциты через  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазные каналы. На пике физиче-

ской нагрузки или во время фармакологического стресса внутривенно вводится от двух до трех мСi  $^{201}\text{Tl}$ . Таллий-201 быстро экстрагируется из пула крови миокардом, скелетными мышцами и некоторыми другими органами в пределах следующих нескольких минут. В миокард попадает приблизительно от 2 до 4% введенной дозы  $^{201}\text{Tl}$ . Захват радиоизотопа миокардом пропорционален региональному кровотоку. Визуализация сердца начинается вскоре после завершения физической нагрузки. На полученных изображениях наблюдают сниженный захват радиоизотопа сегментами миокарда, перфузированными суженными коронарными артериями или замещенными рубцом после перенесенного ранее инфаркта миокарда (ИМ). После первичной экстракции тканью происходит постоянное перераспределение изотопа  $^{201}\text{Tl}$ . Визуализация перераспределения начинается через 3–4 часа после получения изображений во время стресса. Это позволяет выявить обратимость нарушений в сегментах, в которых при стрессе возникали нарушения перфузии. Нарушения перфузии вследствие ишемии являются обратимыми, тогда как нарушения вследствие рубца сохраняются. В сегментах, имеющих и рубцовую ткань, и ишемические изменения, нарушения перфузии обратимы лишь частично.

Стресс-тест с Таллием-201 при диагностике ИБС имеет чувствительность от 85 до 92% и специфичность 90% или выше (3). Однако визуализация перераспределения  $^{201}\text{Tl}$  является в определенной степени ненадежной и непредсказуемой. В существенной части дефектов, возникших вследствие ишемии, перераспределение  $^{201}\text{Tl}$  может быть неполным (4). Таким образом, стандартная визуализация с Таллием-201 при стрессе и перераспределении изотопа может недооценивать истинную степень ишемии миокарда. Для преодоления этого ограничения предложено большее число разнообразных стратегий (5). Наиболее оптимальный путь в определенных случаях — вторая инъекция  $^{201}\text{Tl}$  в покое либо в тот же, либо на другой день (4–7). Однако рутинное выполнение второй инъекции изотопа  $^{201}\text{Tl}$  всем пациентам, независимо от наличия или отсутствия нарушений перфузии при изображениях во время стресса, является излишним и потому нецелесообразным.

Другой отрицательной стороной  $^{201}\text{Tl}$  является его продолжительное физическое время полужизни (3 дня), что ограничивает дозу, которая может безопасно использоваться, не вызывая чрезмерной экспозиции к радиации у пациентов.  $^{201}\text{Tl}$  излучает фотоны низкой энергии (69–83 кеВ), склонные к ослаблению стенкой грудной клетки и мягкими тканями, лежащими спереди от сердца. Это ослабление может вызывать особые проблемы при визуализации у пациентов с ожирением и у женщин.

### **Радиофармпрепараты, меченные Технецием-99м**

После выведения на рынок в 1970-х годах Таллий-201 обширно использовался на протяжении почти двух десятилетий. На сегодняшний день Таллий-201 в значительной степени заменен радиофармпрепаратами для определения миокардиальной перфузии, меченными Технецием-99м ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Однако Таллий-201 все еще используется для определения жизнеспособности миокарда, о чем мы будем говорить позже, а также для визуализации перфузии с использованием двух изотопов. В последнем случае Таллий-201 используется для изучения перфузии в покое, а радио-препарат, меченный  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , используется для оценки перфузии при стрессе.

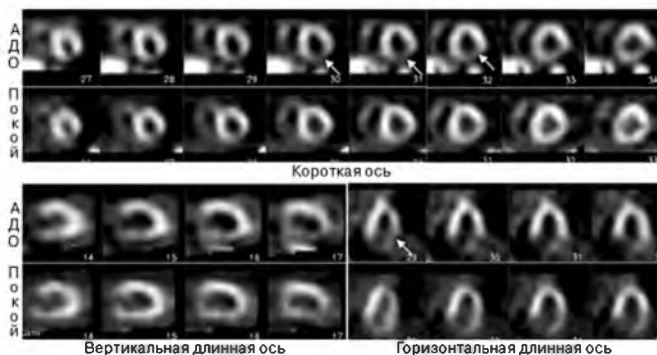
$^{99\text{m}}\text{Tc}$  имеет более короткий период полужизни (примерно 6 ч) и излучает фотоны несколько более высокой энергии (140 кеВ), а его химическая структура позволяет ввести этот изотоп во множество различных химических субстанций или лигандов, используемых для изучения анатомии, перфузии и метаболизма различных органов. Радиопрепараты, меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , могут использоваться в намного более высоких



**Таблица 1**  
**Различные средства для визуализации перфузии миокарда и их основные свойства**

<i>Агент</i>	<i>Физическая полужизнь</i>	<i>Химическая структура</i>	<i>Место локализации в клетках миокарда</i>	<i>Задержка в миокарде</i>	<i>Перераспределение</i>	<i>Основной путь экскреции</i>
Таллий-201	72 ч	Элемент	Цитозоль	Хорошая	Да	Почечный
<sup>99m</sup> Tc- сестамиби	6 ч	Изонитрил	Митохондрии	Хорошая	Минимальное	Гепатобилиарный
<sup>99m</sup> Tc- тебороксим	6 ч	Производная борониевой кислоты	Саркоlemma	Плохая	Да	Гепатобилиарный
<sup>99m</sup> Tc- тетrafosмин	6 ч	Дифосфин	Митохондрии	Хорошая	Нет	Гепатобилиарный/почечный
<sup>99m</sup> Tc- N- Ноет *	6 ч	Дитиокарбамат	Саркоlemma	Хорошая	Да	Гепатобилиарный

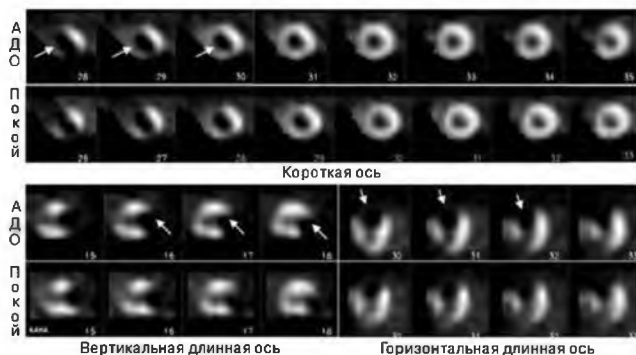
\* Не одобрен FDA для рутинного клинического использования.



**Рис. 1.** Изображения SPECT с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -сестаамиби при стрессе, индуцированном введением аденозина (АДО), и в покое, полученные у 62-летней женщины с конечной стадией заболевания почек, сахарным диабетом, гипертонией и гиперлипидемией, которой 6 месяцев назад выполнили ангиопластику и стентирование правой коронарной артерии по поводу стенокардии. У нее возник рецидив боли в грудной клетке. Во время инфузии аденозина у пациентки не отмечена боль в грудной клетке и не выявлена депрессия сегмента ST. Наблюдали большую зону ишемии с вовлечением нижней и латеральной стенок (стрелки). В дополнение к этому, после стресса отмечена транзиторная дилатация левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса ЛЖ составляла 37% на изображениях, полученных после стресса, с гипокинезией нижней и латеральной стенок, и 52% с нормальным движением стенок на изображениях, полученных в покое. При коронарной ангиографии выявлены 100% окклюзия первой маргинальной ветки тупого края левой огибающей коронарной артерии и длинный рестеноз на 80% внутри стента правой коронарной артерии. Была выполнена успешная реваскуляризация правой коронарной артерии и первой маргинальной ветки тупого угла.

дозах и обеспечивают получение изображений лучшего качества. FDA одобрила для клинического использования три препарата: сестаамиби (Cardiolite, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ), тебороксим (Cardiotech, Bracco Inc., Princeton) и тетрофосмин (Myoview, GE Healthcare, Princeton) (8-11). Сестаамиби и тетрофосмин являются липофильными катионными препаратами. Они захватываются миокардом вследствие их липофильности и положительного заряда. Захват этих препаратов миокардом не опосредуется через  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазный насос. В миоцитах они преимущественно локализируются в митохондриях. Эти препараты тесно связываются с миокардом, и после первичного захвата выведение или перераспределение их в миокарде минимально или вообще отсутствует.

Недавно был выяснен механизм выведения из тканей  $^{99m}\text{Tc}$ -сестаамиби (11). Этот радиопрепарат является субстратом для р-гликопротеинов, которые принадлежат к большой группе транспортеров катионных радиопрепаратов. Эти транспортеры в большом количестве наблюдаются в печени, слизистой внутренних органов и нескольких других органах, и при этом не отмечены в миокарде (11). Отсутствие этих транспортеров в миокарде объясняет относительное отсутствие выведения  $^{99m}\text{Tc}$ -сестаамиби из миокарда. При использовании катионных радиопрепаратов  $^{99m}\text{Tc}$  с целью оценки перфузии необходимы две отдельные инъекции для визуализации на фоне стресса и в покое. Тебороксим является нейтральным веществом, и после начального захвата его миокардом наблюдают очень быстрое вымывание препарата. В связи с этим важным недостатком в настоящее время тебороксим не используется в клинической



**Рис. 2.** Изображения SPECT с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби при стрессе, индуцированном введением аденозина (АДО), и в покое, полученные у 66-летней женщины, которая 8 лет назад перенесла передний ИМ. ЛЖ дилатирован. Имеется большой, плотный фиксированный дефект с вовлечением передней стенки, верхушки и дистального отдела перегородки, что соответствует диагнозу большого рубца (стрелки). При этом исследовании не выявили обратимого нарушения перфузии. На синхронизированных с ЭКГ изображениях SPECT передняя стенка акинетична, а верхушка дискинетична, что указывает на наличие аневризмы верхушки.

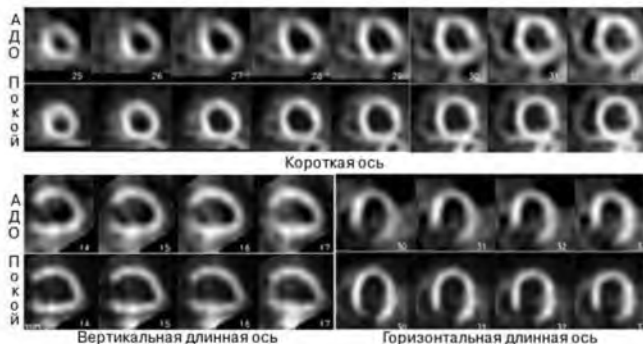
практике. Еще один новый препарат, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ , Ноет (Berlex, Montville, NJ), проходит стадию клинических исследований и пока не одобрен для рутинного клинического использования (12). В таблице 1 представлен список разных радиопрепаратов, предназначенных для получения изображения миокардиальной перфузии.

Визуализация перфузии синхронизируется с ЭКГ. Это обеспечивает информацию относительно функции левого и правого желудочков и движения стенок. Еще одним преимуществом препаратов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , является то, что изображение первого прохождения можно получать при инъекции радиопрепарата во время стресса и в покое (13).

Однако и  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби, и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин имеют несколько серьезных недостатков: препараты захватываются печенью и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), вследствие чего возможно ухудшение качества изображения и возникновение артефактов; имеется относительно низкая экстракция препаратов миокардом при первом прохождении, что потенциально может привести к недооценке ишемии миокарда, особенно в сегментах миокарда, перфузируемых коронарными артериями с более низкой степенью сужения. Идеальный радиопрепарат  $^{99m}\text{Tc}$ , предназначенный для оценки перфузии миокарда, должен характеризоваться минимальным захватом печенью и ЖКТ или отсутствием такового. Он также должен обладать высокой степенью экстракции миокардом при первом прохождении, которая линейно отражает кровоток в миокарде в различных клинических ситуациях.

### **Инструментарий**

В прошлом широко использовалась плоскостная визуализация, но сегодня в большой степени она была заменена визуализацией с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT). В первом случае изображения получали в передней, левой передней косой и левой латеральной проекциях,



**Рис. 3.** Изображения SPECT с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби при стрессе, индуцированном введением аденозина (АДО), и в покое, полученные у 44-летней женщины, с болью в грудной клетке, возникающей при нагрузке, и прогрессивно ухудшающейся одышкой. Пациентка имеет в анамнезе рак молочной железы, который лечили с помощью хирургического вмешательства, химиотерапии (эпирубицин и цитоксан) и радиотерапии. Не выявлено региональных нарушений перфузии, но левый и правый желудочек значительно увеличены с выраженной глобальной гипокинезией стенок и фракцией выброса ЛЖ 19%. У пациентки имеется кардиомиопатия, связанная с химиотерапией эпирубицином.

тогда как метод SPECT обеспечивает серию изображений поперечного сечения сердца во множественных осях. Метод SPECT позволяет получить анатомическую картину нарушений перфузии, лучше коррелирующую с анатомическими данными, чем плоскостная визуализация. При применении метода SPECT получают от 32 до 64 изображений в радиусе 180–360 градусов вокруг сердца. Они обрабатываются способом, напоминающим обработку изображений, полученных при компьютерной томографии (КТ). Таким образом, миокард левого желудочка (ЛЖ) демонстрируется в серии срезов различной толщины (рис. 1–3). Имеются камеры SPECT с одной, двумя или тремя головками. Наличие двух или трех головок снижает время получения изображения.

Визуализация SPECT синхронизируется с ЭКГ (синхронизированная SPECT), что позволяет оценивать движение стенок ЛЖ, их утолщение и фракцию выброса (ФВ) во время того же исследования. Таким образом, во время одного исследования может выполняться одновременная оценка перфузии миокарда и его функции. Поскольку ишемия миокарда и функция ЛЖ являются двумя наиболее важными детерминантами оптимальной терапии, а также краткосрочного и отдаленного прогноза, синхронизированная визуализация SPECT перфузии сегодня является единственным наиболее мощным диагностическим и прогностическим методом в сердечно-сосудистой медицине.

Обусловленное мягкими тканями ослабление сигнала продолжает оставаться серьезным источником артефактов при визуализации перфузии миокарда. Поскольку это ослабление не однотипно и варьирует у разных пациентов, для его коррекции требуется относительно искусный подход. Коррекции ослабления достигают, используя одновременно полученную карту трансмиссии, для чего применяют внешний источник облучения, такой как гадолиний. Из этих трансмиссионных изображений создают трехмерную карту ослабления, чтобы корригировать ослабление по принципу

«пиксель за пикселем». Недавно с целью коррекции ослабления визуализацию SPECT скомбинировали с КТ. Однако ввиду того, что пока не удалось адекватно решить несколько технических проблем, коррекция ослабления все еще не вошла в широкую практику и рутинно не используется. При появлении технологических улучшений в будущем ожидается более широкое использование коррекции ослабления.

### **Выбор метода стресса**

#### **Физическая нагрузка**

Физическая нагрузка является предпочтительным методом стресс-теста. В США предпочитают нагрузку на тредмиле, тогда как в Европе — на велоэргометре. Важную и независимую прогностическую информацию обеспечивают данные о толерантности к физической нагрузке, изменениях частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления, негативных симптомах, таких как боль в грудной клетке и чрезмерная усталость, а также электрокардиографических изменениях, таких как величина и длительность депрессии сегмента ST и аритмии. Радиопрепарат вводят незадолго до пика нагрузки. Выполнение нагрузки продолжают еще 2 мин, чтобы произошла экстракция радиопрепарата миокардом на пике нагрузки. Важно, чтобы пациенты достигали адекватного уровня физической нагрузки, о чем можно судить по пиковой ЧСС, произведению ЧСС и артериального давления на пике нагрузки (пиковое двойное произведение) или потреблению кислорода на пике нагрузки. Для определения адекватности уровня физической нагрузки используется пиковая ЧСС свыше 85% от рассчитанной для возраста максимальной ЧСС или двойное произведение больше 25 000.

#### **Фармакологический стресс**

У пациентов, не способных выполнять физическую нагрузку или достичь адекватного уровня нагрузки вследствие некардиальных ограничений (заболевание периферических артерий, мышечно-скелетные заболевания или заболевание легких), должен использоваться фармакологический стресс. Наиболее широко используемыми препаратами для этой цели являются дипиридамо́л и аденозин (Adenoscan, Fujisawa Inc.) (14–18). После внутривенного введения эти препараты вызывают выраженную коронарную вазодилатацию и могут увеличить миокардиальный кровоток в три-четыре раза, по сравнению с кровотоком в покое. Однако увеличение кровотока менее выражено в сегментах миокарда, перфузируемых суженными коронарными артериями. Это вызывает гетерогенность кровотока, и на изображениях перфузии выявляются явные ее нарушения. Истинная ишемия возникает редко, прежде всего у пациентов с тяжелой ИБС и существенной зависимостью перфузии миокарда от коллатеральной циркуляции. Дипиридамо́л и аденозин в таких случаях индуцируют коронарное «обкрадывание». На клеточном уровне дипиридамо́л ингибирует внутриклеточный захват аденозина. Таким образом, аденозин действует более непосредственно, чем дипиридамо́л, и имеет более прогнозируемый эффект на коронарный кровоток (15).

Аденозин имеет чрезвычайно короткий период полужизни, и его побочные эффекты являются транзиторными. При инфузии дипиридамо́ла или аденозина побочные эффекты возникают часто, но они обычно являются незначительными и проходят сами. Наиболее распространенные побочные эффекты — тошнота, головная боль, покраснение лица и гипотензия. При инфузии аденозина также может наблюдаться транзиторная атриовентрикулярная блокада высокой степени. Боль в грудной клетке возникает примерно в 25% случаев, но она не специфична для ишемии

миокарда. Точный механизм индуцированной дипиридамолом или аденозином грудной боли не известен; возможно, эти препараты действуют непосредственно на болевые рецепторы. Депрессию сегмента ST регистрируют редко, но если она возникает, это свидетельствует о тяжелой ИБС. Если возможно, инфузию дипиридамола или аденозина комбинируют с физической нагрузкой низкого уровня (15, 18). Это уменьшает побочные эффекты, такие как гипотензия, тошнота и покраснение, а также снижает захват радиопрепарата печенью и другими внутренними органами, в результате чего улучшается качество изображения. Добавление нагрузки низкого уровня к инфузии аденозина также повышает чувствительность и специфичность выявления ИБС (15).

Производные теофиллина, включая кофеин, действуют как антагонисты дипиридамола и аденозина на клеточном уровне. Их нужно отменить перед выполнением стресс-теста с дипиридамолом или аденозином в комбинации с визуализацией перфузии. Если побочные эффекты дипиридамола сохраняются длительно и беспокоят пациента, внутривенно можно ввести аминофиллин. Поскольку аденозин имеет чрезвычайно короткий период полужизни, его побочные эффекты обычно исчезают с прекращением инфузии, и аминофиллин требуется в очень редких ситуациях. На рисунках 1 и 2 представлены примеры резко патологических исследований с применением <sup>99m</sup>Tc-сестамиби: стресс-тест с аденозином и исследование в покое.

Кроме коронарной вазодилатации, аденозин также вызывает системную вазодилатацию и замедление проводимости через атриовентрикулярный узел, являющиеся нежелательными побочными эффектами фармакологического стресс-теста. Сегодня разрабатывается множество аналогов аденозина, высокоселективных к аденозиновым рецепторам в коронарных сосудах (рецепторы аденозина A<sub>2a</sub>), применяемых с целью фармакологического стресса в сочетании с визуализацией перфузии (19, 20). Ожидается, что эти препараты будут иметь меньше побочных эффектов и лучший профиль безопасности, чем аденозин, особенно у более тяжелых больных.

Для стресс-теста в сочетании с визуализацией перфузии можно также использовать внутривенный добутамин (21). Он действует путем увеличения ЧСС и потребности миокарда в кислороде. Добутамина используется у пациентов, которым дипиридамолом или аденозином противопоказаны, например с тяжелым бронхолегочным заболеванием, застойной сердечной недостаточностью или у которых невозможно отменить теофиллин. Арбутамин, являющийся аналогом добутамина, вызывает более выраженную хронотропную реакцию, по сравнению с добутамином. Однако его чувствительность и специфичность для выявления нарушения перфузии сходны с таковыми для добутамина (22). В таблице 2 представлены разнообразные фармакологические препараты, используемые при оценке миокардиальной перфузии, и их важные характеристики.

При визуализации миокардиальной перфузии аденозину или дипиридамолу отдают предпочтение перед добутамином или арбутамином, поскольку первые вызывают более выраженное увеличение миокардиального кровотока и, как следствие, его гетерогенность.

### ***Интерпретация изображений перфузии миокарда***

Интерпретация изображений миокардиальной перфузии требует опыта и умения, адекватного понимания физиологии сердца, патологии и физических феноменов, а также осведомленности о возможных источниках артефактов. При визуализации перфузии отмечают артефакты, являющиеся следствием ослабляющего

**Таблица 2**  
**Различные агенты для фармакологического стресса при визуализации перфузии**

<i>Агент</i>	<i>Способ действия</i>	<i>Эффект на ЧСС</i>	<i>Эффект на САД</i>	<i>Эффект на двойное произведение</i>
Дипиридамол	Коронарная вазодилатация	Незначительное повышение	Снижение	Минимальные изменения
Аденозин	Коронарная вазодилатация	Незначительное повышение	Снижение	Минимальные изменения
Биноденозон* (MRE 0473)	Селективная коронарная вазодилатация	Минимальное повышение	Минимальное снижение или без изменений	Минимальные или без изменений
Регаденоскан (CVT 5131) <sup>a</sup>	Селективная коронарная вазодилатация	Минимальное повышение или отсутствие изменений	Минимальное снижение	Минимальные или без изменений
Добутамин	Увеличение потребности миокарда в кислороде	Существенное повышение	Повышение или без изменений	Увеличение

\*Не одобрен для рутинного клинического использования (проходит клиническую оценку).

САД — систолическое артериальное давление.

ЧСС — частота сердечных сокращений.

влияния структур, окружающих сердце или находящихся близко от него. Диафрагма и печень могут ослаблять сигнал от нижней стенки. У женщин ослабление могут вызывать молочные железы. Близость печени к нижней стенке сердца также является важным источником артефактов. Активность радиоизотопа в печени может искусственно обусловить более высокое число импульсов в нижней стенке сердца, что связано с рассеиванием импульсов. И, наоборот, во время реконструкции изображения чрезмерная субстракция импульсов из структур, находящихся близко от «горячей» печени, может приводить к искусственно заниженному количеству импульсов в нижней стенке. При визуализации SPECT наблюдают многие другие артефакты, такие как движение пациента во время создания изображения и активность изотопа в кишках и других поддиафрагмальных структурах. Изотопы  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин вызывают высокую активность сигнала в печени, желчном пузыре и кишках, особенно в покое и во время фармакологического стресс-теста. Иногда петля кишки с высокой активностью радиоизотопа может перекрывать сердце, и при этом может существенно ухудшаться качество изображения, а при наихудшем сценарии изображения вообще могут не подлежать интерпретации. Если замечено, что петли кишки с наличием радиоактивного изотопа перекрывают сердце во время визуализации, исследование следует прервать и возобновить его через несколько минут, после повторной укладки пациента. Назначение жирной пищи перед проведением исследования не увеличивает выведения радиоизотопа из печени. С другой стороны, это может увеличить количество радиоактивных изотопов в кишках, поскольку в кишки попадает радиоактивная желчь. Артефакты также могут появляться во время различных стадий обработки первичных данных для создания окончательных изображений. Нужны тщательные усилия, чтобы избежать ложной интерпретации изображений вследствие перечисленных артефактов (23).

Сегодня разрабатывается множество методик коррекции артефактов ослабления во время получения изображения SPECT. Ослабление не является однотипным, поскольку оно зависит от плотности и толщины тканей вокруг сердца. Создают трехмерную пространственную карту коэффициентов ослабления, используя внешний источник излучения. Эти карты ослабления являются уникальными для каждого пациента и используются для коррекции эмиссионных изображений (24, 25).

Проведение визуализации у пациентов, лежащих в положении лицом вниз, также помогает дифференцировать артефакты ослабления от истинных нарушений перфузии в нижней стенке ЛЖ. Однако такие изображения (пациент в положении лицом вниз) не заменяют, а дополняют стандартные изображения, полученные в положении на спине. Это увеличивает время, необходимое для проведения визуализации у пациента.

Хотя изображения перфузии можно интерпретировать визуально, количественный анализ является более надежным. Тонкие нарушения лучше оценивать с помощью количественного анализа. Его выполняют с применением простой программы периферического анализа или полярной карты. Чтобы получить периферический профиль, вокруг контура сердца обводят зоны интереса, миокард делят на 36 радиальных секторов и количество импульсов в этих секторах сравнивают с нормальной базой данных. При использовании метода полярной карты срезы миокарда по короткой оси, полученные из изображений SPECT, представляют в виде серий концентрических колец на едином дисплее. Для демонстрации этих колец используется цветная шкала. Таким образом, сегменты миокарда с патологически низким захватом радиоизотопа и нормальный миокард обозначаются разными цветами. Количественный анализ также может обеспечить оценку степени или тяжести ишемии мио-



карда, что важно при использовании серийных исследований с целью контроля за прогрессированием заболевания. Количественный анализ также сводит к минимуму вариабельность результатов у разных исследователей и у одного исследователя при интерпретации нескольких изображений (23).

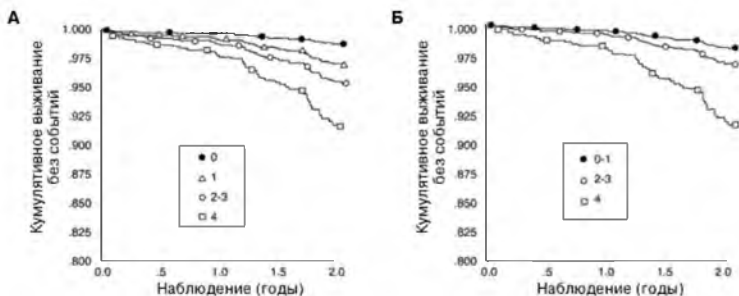
Для всесторонней интерпретации исследований перфузии миокарда необходим систематический подход. Сначала исследуют «сырые» изображения с целью выявления потенциальных источников артефактов и общей оценки качества визуализации. Иногда на «сырых» изображениях выявляют важную внесердечную патологию, например опухоли в легких, средостении или грудной железе, или выпот в плевральной полости. Также на них можно обнаружить патологию ЖКТ, например грыжу пищеводного отверстия диафрагмы или асцит. Довольно часто выявление этих нарушений при визуализации перфузии происходит случайно. Тем не менее, это важно для ведения пациента (26). Оценивая первичные изображения, нужно принимать во внимание пол пациента, вес тела, габитус, тип введенного радиофармпрепарата и его дозу, интервал между инъекцией радиофармпрепарата и получением изображения. При использовании Таллия-201 нужно исследовать легочные поля с целью поиска доказательств повышенного захвата радиофармпрепарата легкими при оценке стрессовой перфузии миокарда, что является индикатором высокого риска. Обработанные изображения нужно интерпретировать как качественно, так и количественно. При окончательной интерпретации нужно принимать во внимание клинический анамнез, вероятность наличия ИБС до проведения теста, детали стресс-теста и электрокардиографические изменения.

### ***Клиническое применение визуализации миокардиальной перфузии***

#### **Выявление ишемической болезни сердца**

Визуализация миокардиальной перфузии помогает установить диагноз ИБС у пациентов с жалобами на боль в грудной клетке или у лиц с высокой клинической вероятностью ИБС вследствие наличия одного или более факторов риска данного заболевания. Это важный неинвазивный тест для идентификации пациентов, которым рекомендовано дальнейшее проведение инвазивных исследований. Добавление изображения перфузии миокарда к ЭКГ с нагрузкой увеличивает чувствительность, а также специфичность теста для выявления ИБС (27). Чувствительность и специфичность ЭКГ с нагрузкой для диагностики ИБС составляют, соответственно, 50–60% и 60%, для визуализации перфузии миокарда — 85–90% и свыше 90%. Оценка миокардиальной перфузии имеет особые преимущества по сравнению с ЭКГ с нагрузкой у пациентов с гипертрофией ЛЖ, блокадой левой ножки пучка Гиса, при лечении дигоксином или при других нарушениях, не позволяющих правильно интерпретировать изменения сегмента ST во время нагрузки.

Визуализация миокардиальной перфузии является важным и эффективным относительно затрат барьером при идентификации пациентов, которых нужно направлять на дальнейшее инвазивное обследование (27). В исследовании с участием более 4000 больных, у которых изучали перфузию миокарда на фоне стресса с целью выявления ИБС, частота проведения катетеризации сердца в течение среднего периода наблюдения 9 месяцев составила 32% у пациентов с обратимыми нарушениями перфузии и лишь 3,5% у пациентов без таковых (28). Далее, в группе пациентов с обратимыми нарушениями перфузии частота катетеризации составила 60% при наличии критериев высокого риска по данным исследования (обратимое нарушение



**Рис. 4.** Кумулятивное 2-летнее выживание без событий, стратифицированное по баллу распространности дефекта и его тяжести (А) и баллу обратимости дефекта (Б),  $p < 0,001$  для каждого. (Воспроизведено с разрешения из источника 33.)

перфузии на участке, снабжаемом левой передней нисходящей коронарной артерией, множественные зоны ишемии или повышенный захват радиофармацевтика легкими), по сравнению с 9% у остальных пациентов с обратимыми нарушениями перфузии. Данные, полученные при визуализации перфузии миокарда, имели намного более высокое предиктивное значение относительно дальнейшей катетеризации сердца, чем клинические параметры, данные ЭКГ с нагрузкой или их сочетание. Это указывает на важную роль визуализации перфузии миокарда при стрессе для начальной оценки пациентов с подозрением на ИБС.

### СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Информация относительно тяжести, локализации и распространенности ишемии миокарда помогает провести стратификацию риска пациентов с ранее диагностированной ИБС. Выявление больших или множественных участков нарушений перфузии свидетельствует о высоком риске возникновения в дальнейшем сердечно-сосудистых событий. Усиленный захват радиофармацевтика легкими и транзиторная дилатация ЛЖ на изображениях, полученных при стрессе, свидетельствуют о тяжелой ИБС и являются предикторами плохого прогноза (29, 30). Обе эти находки являются следствием транзиторной дисфункции ЛЖ во время стресса. Величина депрессии сегмента ST при ограниченной симптомами пробе с нагрузкой не коррелирует с обширностью ишемии на изображениях перфузии (31). Количественная оценка распространенности и тяжести ишемии миокарда, проведенная на основании визуализации перфузии при стрессе и в состоянии покоя, связана с дальнейшей частотой возникновения нестабильной стенокардии, острого ИМ и сердечной смерти. Из разнообразных клинических и лабораторных параметров, включая ЭКГ и данные коронарографии, визуализация перфузии миокарда обеспечивает наиболее мощную прогностическую информацию во всех группах пациентов с ИБС. На основе количественной оценки распространенности и тяжести нарушений перфузии на изображениях, полученных на фоне стресса, а также степени обратимости нарушений при визуализации на фоне стресса и в покое пациентов с ИБС можно разделить на категории от низкого до высокого риска возникновения сердечных событий в динамике (рис. 4) (32, 33). Пациенты с отрицательным результатом исследования перфузии миокарда имеют отличный прогноз; несколько больших клинических исследований продемонстрировали, что ежегодная частота сердечных событий у них

составляет менее 0,6% (32, 33). Нормальный результат исследования перфузии миокарда, даже при наличии ангиографически документированной ИБС, ассоциируется с отличным отдаленным прогнозом и очень низкой частотой последующих сердечных событий.

### **Обследование после инфаркта миокарда**

Визуализация перфузии при выполнении субмаксимальной нагрузки является установленной методикой стратификации риска у пациентов, перенесших неосложненный инфаркт миокарда, перед выпиской из стационара (35). Пациенты с фиксированными дефектами имеют низкую частоту возникновения сердечных событий, тогда как пациенты с обратимыми дефектами имеют более высокую частоту таких событий. Этот тест можно использовать для идентификации пациентов с недавним инфарктом миокарда, у которых может быть полезной катетеризация сердца и реваскуляризация. Учитывая принятое рутинное использование реваскуляризации с помощью чрескожных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, выполнение визуализации перфузии на фоне стресса у этой категории пациентов в настоящее время требуется не так часто. Однако визуализация перфузии на фоне стресса играет важную роль для определения необходимости последующей реваскуляризации при наличии дополнительных некритических коронарных бляшек неясной значимости и у пациентов с рецидивирующими симптомами боли в груди после реваскуляризации по поводу острого ИМ (36). Визуализация перфузии миокарда эффективна при длительном наблюдении в динамике за пациентами, которым выполнена реваскуляризация по поводу острого ИМ.

### **Обследование пациентов с болью в грудной клетке неясного генеза**

Улучшение образовательной работы среди населения способствует осознанию необходимости незамедлительного обращения в ближайшее отделение неотложной помощи в случае появления боли в грудной клетке или любых других симптомов, указывающих на ИМ. Острая боль в грудной клетке — второе по распространенности состояние, с которым обращаются в отделения неотложной помощи в США (37). Всего регистрируется около 6 млн визитов пациентов в год. И лишь менее чем у 15% таких пациентов диагностируется острый коронарный синдром. С другой стороны, небольшая, но значимая часть пациентов с острым коронарным синдромом имеет лишь атипичные симптомы без четких электрокардиографических или биохимических нарушений на момент обращения, что может привести к ранней, но ошибочной выписке из стационара с заключением о некардиальном происхождении боли в грудной клетке. В большинстве крупных отделений неотложной помощи сегодня имеется специализированный центр, где эффективно, быстро и надежно обследуют пациентов с болью в грудной клетке. Для обследования таких пациентов используют комбинацию серийных ЭКГ, сердечных ферментов и неинвазивной визуализации сердца (37–40). В таких центрах грудной боли можно достаточно эффективно использовать визуализацию перфузии миокарда в покое и при стрессе. Несмотря на существенные расходы, связанные с оборудованием и тренингом персонала, а также с проведением каждого такого обследования, правильное использование визуализации миокардиальной перфузии в отделениях неотложной помощи ассоциируется с существенным снижением времени, необходимого для установления правильного диагноза, частоты госпитализации, среднего пребывания в стационаре и общих затрат на одного пациента (37, 40). Выявленные нарушения перфузии у пациентов с болью в грудной клетке при отсутствии перенесенного ИМ свидетельствуют о

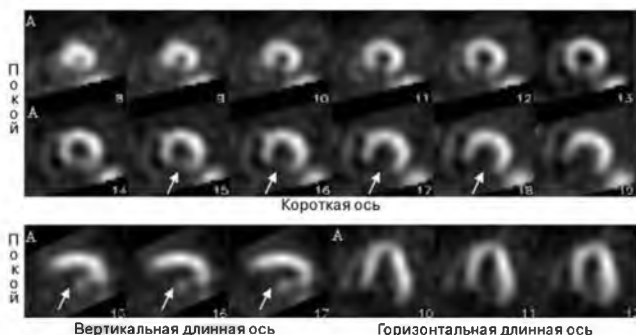


**Рис. 5.** Схематическое представление предложенного алгоритма для раннего обследования пациентов, обратившихся с жалобами на острую боль в грудной клетке, с использованием изображения перфузии миокарда (ИПМ). (Воспроизведено с разрешения из источника 38.)

наличии острого коронарного синдрома и оправдывают госпитализацию такого пациента в палату интенсивного наблюдения с назначением соответствующего лечения. Отсутствие нарушений перфузии является убедительным свидетельством некардиальной причины боли в грудной клетке. Пациентам с отрицательными результатами визуализации перфузии в покое через короткий период времени можно провести исследование при стрессе с целью выявления индуцированной нагрузкой ишемии миокарда. На рисунке 5 представлена предложенная схема исследования перфузии миокарда в центрах боли в грудной клетке (38), а на рисунке 6 — изображения перфузии миокарда в покое у пациента, который обратился по поводу атипичной боли в грудной клетке и у которого выявлено тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

### **СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ НЕСЕРДЕЧНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Неблагоприятные кардиальные события являются важной причиной заболеваемости и смертности после несердечного хирургического вмешательства, особенно у больных пожилого возраста и у пациентов с уже диагностированной ИБС или ее факторами риска (41–43). Правильное использование методик радионуклидной визуализации может существенно снизить частоту таких осложнений. Частота возникновения неблагоприятных кардиальных событий в периоперационном периоде зависит от определенных факторов: распространенности и тяжести ИБС, наличия дисфункции ЛЖ в этой популяции пациентов, а также природы и тяжести гемодинамического стресса во время периоперационного периода. К возникновению кардиальных событий особенно склонны пациенты с высокой распространенностью коронарного атеросклероза, как проявляющегося симптомами, так и скрытого, в сочетании с нарушенной функцией ЛЖ. Длительное вмешательство на сосудах, при котором пережимается аорта, сопровождается выраженным сдвигом между вну-

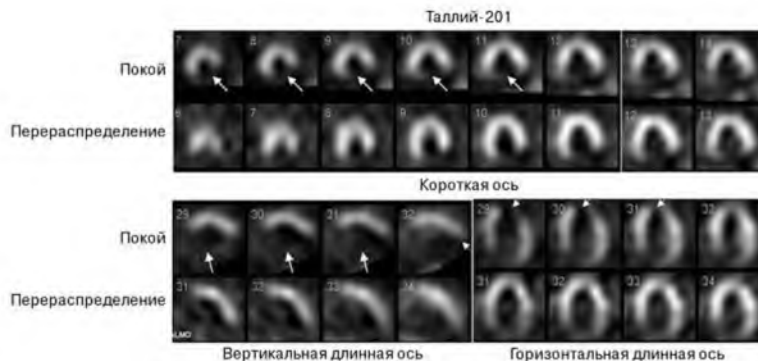


**Рис. 6.** Изображения перфузии миокарда в покое, полученные у 43-летнего мужчины с множественными факторами риска ИБС, обратившегося с жалобами на атипичную боль в грудной клетке и не имевшего изменений на ЭКГ или повышения кардиальных ферментов. Пациент не имел в анамнезе перенесенного ИМ. Имеется большая зона нарушения перфузии, вовлекающая нижнюю и нижне-септальную стенки. При коронарной ангиографии выявили полностью окклюзированную правую коронарную артерию с большим тромбом и сужение на 90% левой огибающей артерии. В динамике после urgentной реваскуляризации правой и левой огибающих коронарных артерий выявили существенное уменьшение степени нарушения

трисосудистой и внесосудистой жидкостью, а также гипотензией. Оно оказывает существенную нагрузку на сердечно-сосудистую систему и может вызвать появление аритмий, отека легких или ИМ в периоперационном периоде у пациентов с ИБС. Пациенты с заболеванием периферических артерий имеют высокую распространенность ИБС и поэтому характеризуются высоким риском сердечных событий в периоперационном периоде. Даже после вмешательства на периферических сосудах эти пациенты имеют очень высокую заболеваемость и смертность вследствие сердечных событий. Во многих исследованиях установлена роль визуализации перфузии с фармакологическим стрессом для идентификации пациентов, имеющих высокий риск кардиальных событий в периоперационном периоде (42). Поскольку такие пациенты не могут выполнять физическую нагрузку, невозможно переоценить роль тестов с дипиридамолом и аденозином. Нарушения при визуализации перфузии с использованием дипиридамола являются предикторами не только периоперационной, а и отдаленной заболеваемости и смертности (43).

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МИОКАРДА**

У многих пациентов с ИБС снижение глобальной функции ЛЖ и нарушения региональной сократимости стенок могут быть обратимыми (в разной степени) при соответствующем выполнении процедур реваскуляризации. Реваскуляризация может привести к улучшению функции ЛЖ и симптомов сердечной недостаточности, улучшить прогноз, а также может потенциально позволить избежать или отсрочить необходимость выполнения трансплантации сердца у некоторых пациентов с поздней стадией сердечной недостаточности. Однако идентификация и дифференциация дисфункционального, но жизнеспособного миокарда, с возможностью восстановления сократимости, от необратимо зарубцевавшегося и не имеющего потенциала возобновления функции представляет собой сложную проблему в современной кардиологии. Симптомы, клиническое исследование, ЭКГ и общепринятые



**Рис. 7.** Изображения с Таллием-201, полученные в покое и через 4 ч (перераспределение) у пациента, имевшего давний ИМ и застойную сердечную недостаточность. Левый желудочек увеличен, с большим плотным рубцом, вовлекающим нижнюю и латеральную стенки и без признаков жизнеспособности (непрерывные стрелки). Имеется обратимое нарушение перфузии на вершудке, указывающее на жизнеспособность (прерванные стрелки). Передняя стенка и перегородка в покое перфузируются нормально, что свидетельствует о сохраненной жизнеспособности. Нижняя и латеральная стенки акинетичны, а остальная часть желудочка гипокинетична на синхронизированных с ЭКГ изображениях SPECT, фракция выброса составляет 21%. При коронарографии в левой передней нисходящей артерии выявлен проксимальный стеноз 70%, а в правой коронарной артерии — 100% окклюзия. Основываясь на наличии жизнеспособности передней стенки, перегородки и вершудки, выполнили реваскуляризацию левой передней нисходящей коронарной артерии.

методики функциональной оценки часто бесполезны. С разной степенью успеха применялись такие методики, как добутаминовая эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ), но ключевую роль в этой области сыграли радионуклидная визуализация, как обычная перфузионная визуализация, так и позитронная эмиссионная томография (4). Захват миокардом радиопрепаратов для определения перфузии, их удержание и вымывание из миокарда зависит от структурной и метаболической целостности миоцитов. Для определения жизнеспособности миокарда можно использовать визуализацию с Таллием-201 (перераспределение изотопа в покое). Наличие значимого захвата Таллия-201 миокардом при количественном анализе ( $\geq 50\%$  захвата, по сравнению с нормальными сегментами миокарда) или перераспределение при отсроченной визуализации свидетельствуют о жизнеспособности миокарда и являются предиктором функционального улучшения пораженных сегментов миокарда после реваскуляризации (рис. 7) (44). Визуализация перфузии миокарда в покое при использовании  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби или  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина также может обеспечить информацию относительно жизнеспособности миокарда, если использовать количественный подход. Как и для Таллия-201, захват  $\geq 50\%$   $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби или  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина пораженными сегментами миокарда является предиктором жизнеспособности миокарда (45).

Недавние исследования свидетельствуют о перспективах назначения нитратов перед инъекцией радиопрепарата для визуализации перфузии миокарда с целью определения его жизнеспособности. Перфузия жизнеспособных сегментов миокарда с гипоперфузией в покое улучшается на фоне нитратов; такое изменение

**Таблица 3**  
**Показания для визуализации миокардиальной перфузии и наиболее целесообразная(ые) методика(и) получения изображения, а также радиопрепарат(ы)**

Показание	Методика(и) изображения	Радиопрепарат(ы)
Выявление ИБС	Синхронизированная визуализация SPECT при стрессе* и в покое	Таллий-201/радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc (радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc отдают предпочтение у женщин и у мужчин с ожирением)
Стратификация риска у пациентов с ранее диагностированной ИБС	Синхронизированная визуализация SPECT при стрессе* и в покое	Радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc
Обследование после ИМ	Синхронизированная визуализация SPECT при стрессе* и в покое	Радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc
Пациенты с острой болью в грудной клетке неопределенного генеза	Синхронизированная визуализация SPECT в покое	Радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc
Обследование перед несердечным хирургическим вмешательством	Синхронизированная визуализация SPECT при фармакологическом стрессе* и в покое	Радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc
Определение жизнеспособности миокарда	Визуализация SPECT в покое и при перераспределении Синхронизированная визуализация SPECT в покое (предпочтительно с нитратами)	Таллий-201/радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc
Застойная сердечная недостаточность	Визуализация SPECT в покое, при перераспределении и при стрессе	Таллий-201/радиопрепараты <sup>99m</sup> Tc

Радиопрепараты <sup>99m</sup>Tc — <sup>51m</sup>Tc-сестамиби или <sup>99m</sup>Tc-тетрофосмин.

\* Физическая нагрузка является предпочтительным методом стресса. Использовать фармакологический стресс у тех пациентов, которые не способны выполнять физическую нагрузку до достижения адекватного уровня.

является предиктором функционального улучшения после реваскуляризации (46). Методика позитронно-эмиссионной томографии для оценки жизнеспособности миокарда базируется на демонстрации метаболической активности пораженных сегментов миокарда. Она описана в конце этого раздела.

### **Обследование пациентов с застойной сердечной недостаточностью**

Сегодня в США — более 4,5 млн пациентов с застойной сердечной недостаточностью, и ежегодно это заболевание диагностируется у более чем 500 000 новых пациентов. Для определения этиологии, оценки тяжести и оптимизации лечения часто необходимо детальное и дорогое обследование. Визуализацию миокардиальной перфузии используют для дифференциации ишемической и неишемической кардиомиопатии, а также для оценки функции левого и правого желудочков (рис. 3). Этот метод характеризуется отличным соотношением «стоимость/эффективность» и позволяет избежать проведения инвазивных тестов у существенной части пациентов с застойной сердечной недостаточностью. У пациентов с ишемической кардиомиопатией визуализация перфузии миокарда довольно эффективно используется для определения жизнеспособности миокарда и, соответственно, показаний для реваскуляризации. Кроме того, как описано ниже, методики радионуклидной визуализации используются для точной, надежной и высоковоспроизводимой серийной оценки функции левого и правого желудочков у данных пациентов. Это очень важно, потому что адекватное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ) и  $\beta$ -блокаторов обеспечивает улучшение функции ЛЖ у существенной части пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

В таблице 3 представлены показания для визуализации миокардиальной перфузии и оптимальные методики визуализации, а также выбор радиопрепаратов для каждого показания.

### **ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Хотя для оценки функции ЛЖ могут использоваться разнообразные методики, такие как эхокардиография, контрастная вентрикулография и МРТ, в некоторых клинических ситуациях методики радионуклидной визуализации имеют четкое преимущество. Используя методики радионуклидной визуализации, функцию ЛЖ можно оценивать с помощью визуализации первого прохождения, радионуклидной ангиокардиографии в стадии равновесия или синхронизированной визуализации SPECT.

#### ***Визуализация первого прохождения***

При этой методике в периферическую вену вводят болюс радиопрепарата и получают изображение первого прохождения, используя динамическую визуализацию прохождения радиоактивных изотопов из верхней полой вены в правые отделы сердца, легкие, а после этого в левые отделы сердца. Из этих данных вычисляют фракцию выброса (ФВ) правого и левого желудочков. Важным преимуществом новых радиопрепаратов для визуализации перфузии миокарда, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , является то, что динамическую визуализацию первого прохождения можно выполнять во время инъекции этих препаратов как в покое, так и при нагрузке. Таким образом, информацию о перфузии и функции можно получать при одной инъекции радиопрепарата (13). Широкое использование в нынешней клинической практике радиопрепаратов для визуализации перфузии миокарда, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , оживило интерес к визуализации первого прохождения (47).

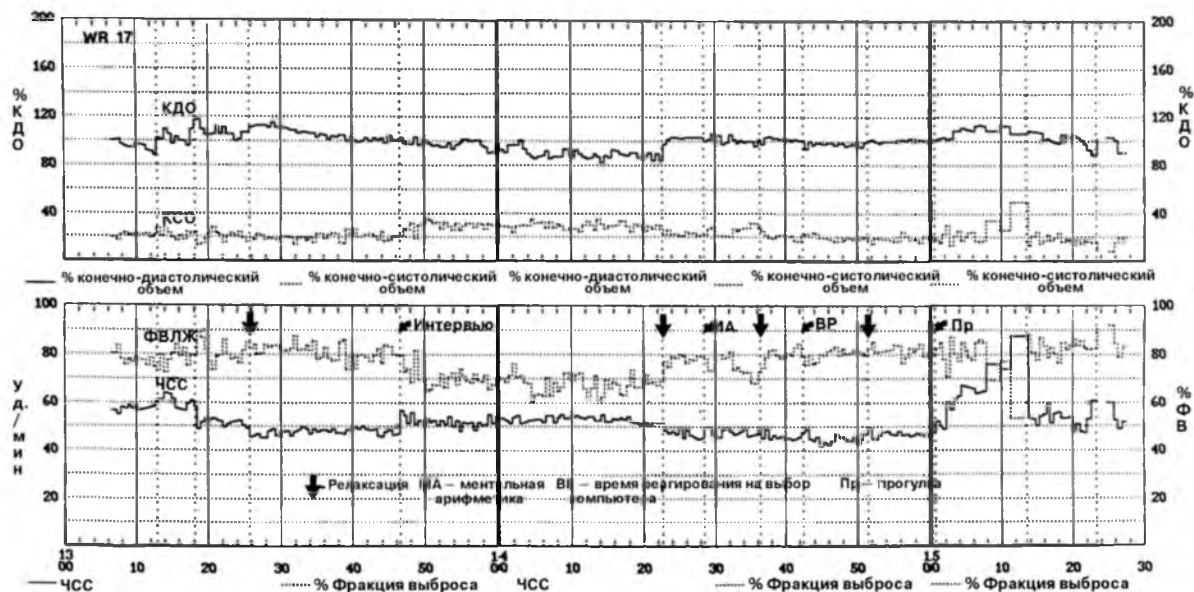
#### ***Радионуклидная ангиокардиография в стадии равновесия***

Радионуклидная ангиокардиография в стадии равновесия (РАСР), которую также часто называют MUGA (multigated acquisition), выполняется путем маркирования пула крови  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Введенный после назначения пирофосфата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат связывается с эритроцитами. После этого получают изображения сердца, синхронизированные с ЭКГ, в трех стандартных проекциях (передняя, левая передняя косая и левая латеральная), чтобы оценить движение стенок ЛЖ и вычислить его ФВ. Из этих изображений также получают кривую зависимости активности от времени, отражающую временные изменения объемов ЛЖ в течение сердечного цикла. Из этой кривой вычисляют ФВЛЖ. Наклоны этой кривой во время фазы быстрого изгнания в систолу и во время фазы быстрого наполнения в диастолу обеспечивают пиковую скорость выброса и пиковую скорость наполнения. Наиболее широко применяемым индексом функции ЛЖ является ФВЛЖ. Визуализация SPECT также может использоваться при радионуклидной ангиокардиографии в стадии равновесия. Эта методика обеспечивает более детальную оценку региональной функции ЛЖ.

Применение визуализации перфузии миокарда с использованием синхронизированной SPECT стало наиболее распространенным подходом для определения ФВЛЖ у пациентов с ИБС.

У пациентов с ИБС ФВЛЖ является важной детерминантой отдаленного прогноза (48). Определение ФВЛЖ также имеет большое терапевтическое значение у





**Рис. 8.** Непрерывное представление показателей фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (нижняя панель) и относительных конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов (верхняя панель) у пациента с хронической стабильной стенокардией в течение 2,5 ч. Исходные ФВ и ЧСС в пределах нормы. После периода стабилизации пациент был подвергнут психологическому интервьюированию. Это сопровождалось минимальным увеличением ЧСС, существенным снижением ФВЛЖ и увеличением КСО. Ментальная арифметика (МА), еще одна форма ментального стресса, вызывала подобные изменения. Напротив, нестрессовая задача, состоявшая в оценке времени реакции на выбор компьютера (ВР), не вызывала изменений ФВ и ЧСС. Прогулка (Пр) вызывала увеличение ЧСС, но не влияла на изменение ФВ.

пациентов с ИБС. У пациентов с умеренным снижением ФВЛЖ (<40%) ремоделирование желудочка может приводить к прогрессивному спонтанному ухудшению ФВЛЖ. Этот процесс можно остановить при соответствующем использовании ингибиторов АПФ (49).

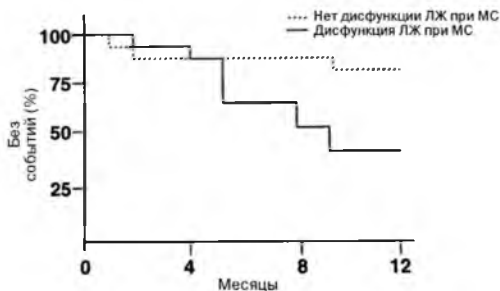
Серийный мониторинг ФВЛЖ также полезен для предупреждения возникновения явной сердечной недостаточности у онкологических пациентов, получающих химиотерапию антрациклинами. Застойная сердечная недостаточность является наиболее важным осложнением применения доксорубина и других производных антрациклина. Однако индуцированной антрациклином застойной сердечной недостаточности предшествует прогрессивное ухудшение ФВЛЖ. На начальных стадиях оно является бессимптомным. Тем не менее, существует возможность предупредить явную сердечную недостаточность на ранней стадии, отменив антрациклины при субклинической дисфункции ЛЖ. Это требует надежной, воспроизводимой и точной методики для серийного мониторинга функции ЛЖ. Вследствие высокой воспроизводимости и точности РАСР является идеальным методом выявления изменений ФВЛЖ на ранней стадии у пациентов, получающих курс химиотерапии доксорубином. Напротив, эхокардиография обеспечивает лишь примерную оценку ФВЛЖ. Этот метод не является оптимальным для выявления раннего снижения ФВЛЖ при серийных исследованиях. При правильном применении рекомендаций относительно выполнения серийных РАСР в различных подгруппах пациентов возможно снижение частоты индуцированной доксорубином застойной сердечной недостаточности с 20 до 2–3% (50–53).

### ***РАСР на фоне физической нагрузки***

РАСР также может выполняться во время физической нагрузки. Этот метод использовался для выявления ИБС. Снижение ФВЛЖ на 5% или больше по сравнению с таковой до нагрузки и/или появление во время нагрузки новых нарушений движения стенки ЛЖ свидетельствует о наличии ИБС (54). Однако чувствительность и специфичность обоих методов довольно посредственные. В связи с широким применением визуализации миокардиальной перфузии, радионуклидная ангиокардиография с физической нагрузкой с целью выявления ИБС сейчас используется редко. Визуализация перфузии миокарда при физической нагрузке имеет лучшую чувствительность и специфичность и обеспечивает больше количественной информации о наличии, локализации и тяжести ИБС. Для выявления и количественной оценки ИБС методики визуализации, базирующиеся на изучении перфузии, являются предпочтительными и более надежными, чем методики визуализации, базирующиеся на оценке движения стенок миокарда.

### ***Амбулаторный мониторинг функции левого желудочка***

Эта методика является уникальной для радионуклидной визуализации сердца. Комбинация РАСР с холтеровским мониторингом привела к созданию приспособления для постоянного амбулаторного мониторинга функции ЛЖ в течение нескольких часов (55). В этом приспособлении используется миниатюрный детектор радиации, который располагается на грудной клетке после введения в кровоток <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата. Этот детектор мониторирует и записывает активность пула крови в ЛЖ на модифицированный холтеровский монитор. Данная методика использовалась для изучения эффектов таких вмешательств, как ментальный стресс, на функцию ЛЖ, а также для выявления спонтанных изменений функции ЛЖ у пациентов с ИБС (56). На рисунке 8 продемонстрированы ФВЛЖ, ЧСС и относительные тенденции конеч-



**Рис. 9.** Показатели выживания без сердечных событий в двух группах пациентов с хронической стабильной стенокардией: первая группа — с дисфункцией ЛЖ в ответ на ментальный стресс, а вторая — без нее. У существенно большего процента пациентов с индуцированной МС дисфункцией ЛЖ возникли сердечные события в течение 1 года. (Воспроизведено с разрешения из источника 72.)

но-диастолического и конечно-систолического объема на исходном уровне, при ментальном стрессе и при физической нагрузке у пациента с хронической стабильной стенокардией. У этого пациента выявлено существенное снижение ФВЛЖ при двух разных формах ментального стресса, но это не сопровождалось какими-либо симптомами или депрессией сегмента ST. Индуцированная ментальным стрессом дисфункция ЛЖ является предиктором неблагоприятных сердечных событий у пациентов с хронической стабильной стенокардией (57). На рисунке 9 представлена частота неблагоприятных сердечных событий на протяжении 1 года у больных ИБС с индуцированной ментальным стрессом дисфункцией ЛЖ и без нее. У пациентов с положительной реакцией на ментальный стресс частота неблагоприятных сердечных событий на протяжении 1 года в три раза выше, чем у больных с отрицательной реакцией на ментальный стресс (57). Несколько последующих исследований подтвердили неблагоприятное прогностическое значение индуцированных ментальным стрессом изменений движения стенки ЛЖ или ФВЛЖ (58, 59).

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕКРОЗА МИОКАРДА

В 1970-х и 1980-х годах для визуализации некроза при остром ИМ использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфат. Однако вследствие нескольких технических недостатков этот радиоизотоп очень редко используется в наши дни. Высокоселективной для визуализации некротизированного миокарда является меченная Индием-111 ( $^{111}\text{In}$ ) фракция Fab антител против сердечного миозина ( $^{111}\text{In}$ -антиммиозин) (Centocor Inc.). Этот радиопрепарат имеет высокую чувствительность и специфичность для диагностики острого ИМ. Визуализацию миокарда  $^{111}\text{In}$ -антиммиозином можно использовать для подтверждения диагноза острого ИМ у пациентов с атипичной клинической картиной, с отсутствием электрокардиографических изменений или в тех случаях, когда эти изменения не позволяют надежно диагностировать острый ИМ (60). Однако вследствие медленного выведения этого изотопа из пула крови и медленной его локализации в некротическом миокарде между инъекцией  $^{111}\text{In}$ -антиммиозина и визуализацией необходим интервал от 24 до 48 ч. Это существенно ограничивает клиническую целесообразность данной методики для выявления

острого ИМ.  $^{111}\text{In}$ -антимизоин более полезен для диагностики острого миокардита и отторжения сердечного трансплантата (61–63). Эти состояния характеризуются диффузным захватом миокардом  $^{111}\text{In}$ -антимизоина. Данный радиопрепарат также использовался для оценки кардиотоксического эффекта доксорубина (51, 52). У большинства пациентов выявляют патологический захват миокардом  $^{111}\text{In}$ -антимизоина после получения промежуточных доз доксорубина даже при отсутствии какого-либо снижения ФВЛЖ. Однако интенсивный захват миокардом  $^{111}\text{In}$ -антимизоина после промежуточных доз доксорубина даже при нормальной ФВЛЖ является предиктором снижения в недалеком будущем данного показателя и возникновения застойной сердечной недостаточности в случае продолжения терапии доксорубином. Сегодня  $^{111}\text{In}$ -антимизоин отсутствует на рынке США вследствие ограниченной потребности.

Такие меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  препараты, как  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкрат и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексин V, также активно накапливаются в зоне инфаркта (64–67). Глюкариновая кислота является простым сахаром 6-карбон-дикарбоксилевой кислоты, который можно пометить  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Этот радиопрепарат локализуется в зоне некроза миокарда уже через 2–4 ч после инъекции и также быстро выводится из пула крови. Патологическое накопление  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкраты можно выявить уже через 3–4 ч после начала ИМ. Это позволяет визуализировать острый ИМ в пределах относительно короткого периода времени. Поэтому данный радиопрепарат имеет потенциальную перспективу для использования в центрах грудной боли (65).  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексин является циркулирующим в норме протеином, который связывается с внешней мембраной клеток, подвергающихся процессу апоптоза или некроза. Этот препарат широко использовался для выявления апоптоза в опухолях и миокарде при различных патологических состояниях. Этот радиопрепарат также связывается с миокардом в стадии острого некроза, что довольно успешно использовалось для визуализации острого ИМ (66). Однако, учитывая широкую доступность надежных и простых биохимических маркеров острого миокардиального повреждения и необходимость раннего вмешательства, маловероятно, что радионуклидная визуализация острого ИМ получит широкое применение в клинической практике.

## ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) связан с использованием позитронизлучающих изотопов ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ). Позитроны подвергаются дезинтеграции на два  $\gamma$ -луча, которые высвобождаются под углом  $180^\circ$  и которые можно обнаружить как соответствующие фотоны с помощью совкупности детекторов, размещенных вокруг пациента. Изображения ПЭТ имеют очень высокое технологическое качество. Эти радиоизотопы имеют относительно короткий период полужизни, и для их продуцирования нужен циклотрон. Радиоизотопы ПЭТ можно инкорпорировать в разнообразные метаболические субстраты, такие как деоксиглюкозу, жирные кислоты, ацетат и симпатомиметические амины. Они полезны для изучения метаболической активности и активности адренергических нейронов в миокарде (68).  $^{15}\text{O}$ -воду и  $^{13}\text{N}$ -аммиак можно использовать для визуализации перфузии миокарда. Основным преимуществом ПЭТ визуализации перфузии является то, что при этом, кроме качественной оценки, можно выполнять точную количественную оценку регионального кровотока в миокарде на грамм ткани миокарда в покое и при разнообразных физиологических состояниях. Визуализация с использованием изотопа  $^{18}\text{F}$ -флюордеоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ ДГ) полезна для изучения жизнеспособности миокарда. Находящиеся в состоянии хронической ишемии, но жизнеспособные сег-

менты миокарда характеризуются избирательным накоплением  $^{18}\text{F}$ ДГ, несоразмерно более высоким, по сравнению с региональной перфузией. Это классическая парадигма для оценки жизнеспособности миокарда при ПЭТ визуализации. Однако визуализация с использованием  $^{18}\text{F}$ ДГ для оценки жизнеспособности миокарда требует строгого контроля метаболического окружения. Она имеет ограниченную ценность у пациентов с сахарным диабетом или недавно перенесенным ИМ.

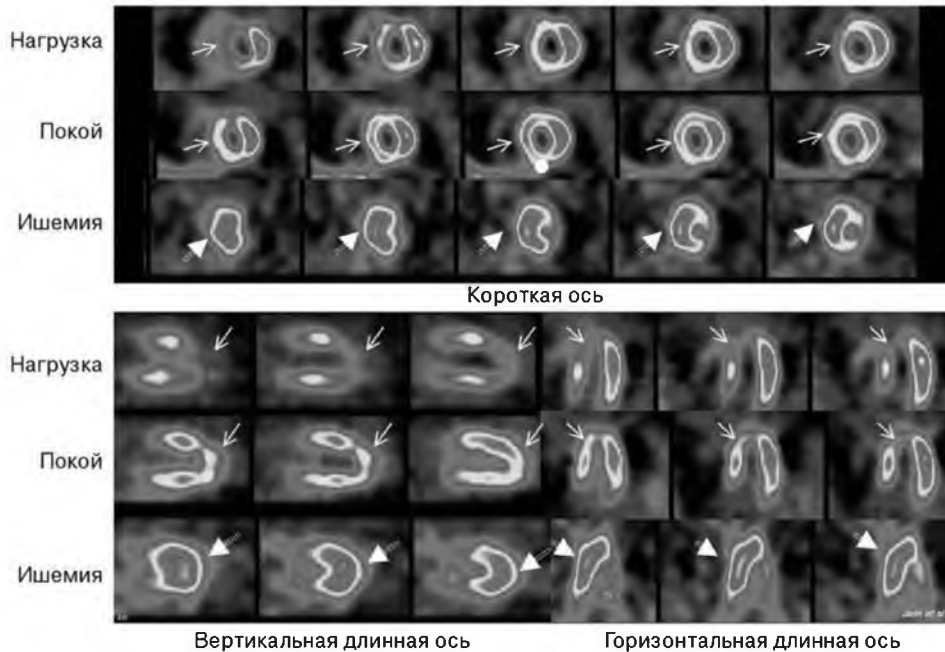
В недавнем исследовании визуализацию с радиопрепаратом  $^{18}\text{F}$ ДГ выполнили, используя обычную SPECT камеру после некоторых изменений в сцинтилляционных кристаллах и коллиматорах (69). Камеры с двойными головками и более толстыми сцинтилляционными кристаллами также можно использовать в режиме синхронной визуализации, подобно стандартной визуализации ПЭТ. Кроме того, коллиматор высокой энергии может использоваться для стандартной визуализации SPECT с  $^{18}\text{F}$ ДГ. Сегодня данный радиопрепарат широко используют для получения изображения опухолей. Вследствие быстрого роста популярности ПЭТ в онкологии более доступным стало оборудование для визуализации ПЭТ. А это должно привести к широкому применению визуализации ПЭТ в сердечно-сосудистой медицине.

### **Непосредственная визуализация миокарда**

Недавно  $^{18}\text{F}$ ДГ начали использовать для визуализации ишемии миокарда, индуцированной нагрузкой. Ишемия миокарда приводит к метаболическому сдвигу. С началом ишемии миокарда происходит угнетение захвата жирных кислот и метаболизма, а также существенное увеличение захвата глюкозы, сохраняющееся на протяжении нескольких часов после эпизода ишемии миокарда. Это способствовало изучению роли  $^{18}\text{F}$ ДГ для визуализации ишемии миокарда, индуцированной нагрузкой, с целью выявления наличия и оценки тяжести ИБС (70–72). Предварительное исследование, выполненное He, Jain и соавт., свидетельствовало о перспективе визуализации миокарда с использованием  $^{18}\text{F}$ ДГ при нагрузке для выявления и количественной оценки ИБС. В то время как общая чувствительность визуализации с использованием  $^{18}\text{F}$ ДГ при нагрузке либо  $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби при нагрузке и в состоянии покоя для выявления ИБС была подобной (91% по сравнению с 82%, различия недостоверны), чувствительность  $^{18}\text{F}$ ДГ была существенно выше, чем визуализация перфузии при нагрузке и в покое для выявления отдельных сосудов с сужением просвета  $\geq 50\%$  (67% в противовес 49%,  $p < 0,01$ ). На рисунке 10 представлены изображения с использованием  $^{18}\text{F}$ ДГ при нагрузке и изображения перфузии при нагрузке и в покое, полученные у пациента с ИБС. Нет сомнений в целесообразности широкомасштабных исследований для дальнейшего изучения этой концепции. (См. цветную вкладку 5.)

### **НОВЫЕ РАДИОПРЕПАРАТЫ**

Значительное число новых радиопрепаратов пребывает на различных стадиях клинической разработки. Метайодобензилгуанидин (MIBG), меченный Йодом-123, и парафлюоробензилгуанидин, меченный  $^{18}\text{F}$ , могут использоваться для получения изображения активности кардиальных симпатических нейронов (73). У пациентов с застойной сердечной недостаточностью отмечается активация симпатической активности, и степень симпатической активации отрицательно связана с прогнозом этих пациентов. Следовательно, захват сердцем  $^{123}\text{I}$ -MIBG обратно коррелирует с прогнозом пациентов с сердечной недостаточностью. Указанная методика помогает понять механизм разнообразных вмешательств у этих пациентов. Меченные Йодом-123 жирные кислоты, такие как йодофенилпентадекановая кислота



**Рис. 10.** Изображения, полученные при использовании  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби при нагрузке и в покое, и изображения при использовании  $^{18}\text{F}$ ДГ при нагрузке у 67-летнего мужчины со стенокардией и без ИМ в анамнезе. Имеется большая зона частично обратимого нарушения перфузии с вовлечением перегородки, передней стенки и верхушки (маленькие стрелки). В этих зонах выявлен интенсивный захват  $^{18}\text{F}$ ДГ (жирные головки стрелок). При коронарной ангиографии выявлен стеноз на 90% левой передней нисходящей коронарной артерии и стеноз на 60% левой огибающей артерии (См. цветную вкладку 5. Воспроизведено с разрешения из источника 71.)

и 15-(p-йодофенил)3R, S-метилпентадекановая кислота, использовались для изучения регионального метаболизма жирных кислот в миокарде. Это полезно для оценки степени жизнеспособности миокарда и возможно с целью выявления перенесенной ишемии (74). Для визуализации атеромы разрабатываются радиофармпрепараты, способные связываться с различными компонентами атеромы (75–77). Очевидно, в будущем станет возможным метить изотопом различные молекулы адгезии, интерлейкины и другие медиаторы эндотелиальной дисфункции, повреждения интимы и атерогенеза в экспериментальных моделях. Вероятно, это сформирует интересный подход к пониманию патофизиологии эндотелиальной дисфункции, повреждения интимы и атеросклероза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методики радионуклидной визуализации существенно улучшили наше понимание сердечно-сосудистой физиологии и патологии. Они сыграли важную роль в обследовании пациентов с установленной и предполагаемой ИБС, а также способствовали оптимальному и эффективному, по сравнению с затратами, использованию различных терапевтических подходов. Оценка перфузии миокарда является наиболее важной и наиболее широко используемой методикой радионуклидной визуализации. Она обеспечивает важную диагностическую и мощную прогностическую информацию у мужчин и женщин, а также во всех подгруппах популяции пациентов: с подозрением на ИБС, диагностированной ранее ИБС, а также пациентов после острого ИМ. Появляются новые технологии визуализации, радиофармпрепараты и парадигмы визуализации, соответствующие изменяющейся практике сердечно-сосудистой медицины. Чрезвычайный интерес представляет непосредственная визуализация ишемии миокарда при нагрузке с использованием <sup>18</sup>FДГ. Очевидно, в будущем она будет использоваться более широко.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jain D, Strauss HW Introduction to nuclear cardiology. In: Dilisizian V, Narula J, eds. *Atlas of Nuclear Cardiology*. London, Current Science 2003, pp. 1–18.
- Kaul S, Boucher CA, Newell JB, et al. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:527–537.
- Wäckers FJTh, Fetterman RC, Matterna JA, Clements JP. Quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy: a critical evaluation of the method. *Sem Nucl Med* 1985; 15:46–66.
- Jain D, Zaret BL. Nuclear imaging techniques for the assessment of myocardial viability. *Cardiol Clin* 1995; 13:43–57.
- Wäckers FJTh. The maze of myocardial perfusion imaging protocols in 1994. *J Nucl Cardiol* 1994; 1:180–188.
- Dilisizian V, Rocco T, Freedman N, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323:141–146.
- Kayden DS, Sigal S, Soufer R, et al. Thallium-201 for assessment of myocardial viability: quantitative comparison of 24-hour redistribution imaging with imaging after reinjection at rest. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1480–1486.
- Jain D. <sup>99m</sup>Tc-nuclear labeled myocardial perfusion imaging agents. *Sem Nucl Med* 1999; 29:221–236.
- Zaret BL, Rigo P, Wäckers FJTh, et al., and the Tetrofosmin International Trial Group. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin: comparison to thallium-201 imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. *Circulation* 1995; 91:313–319.
- Jain D, Wäckers FJTh, Matterna J, et al. Biokinetics of <sup>40</sup>Tc-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34:1254–1259.
- Joseph B, Bhargava KK, Kandimala J, et al. The nuclear imaging agent sestamibi is a substrate for both MDR1 and MDR2 p-glycoprotein genes. *Eur J Nucl Med* 2003; 30:1024–1031.
- Vanzetto G, Fagret D, Pasqualini R, et al. Biodistribution, dosimetry, and safety of myocardial perfusion imaging agent <sup>99m</sup>Tc-NOET in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000; 41:141–148.
- Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. Use of technetium-99m isonitrite in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease and comparison with coronary angiography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989; 64:270–275.
- Eagle KA, Singer DE, Brewster DC, et al. Dipyridamole-thallium scanning in patients undergoing vascular surgery: optimizing preoperative evaluation of cardiac risk. *JAMA* 1987; 257:2185–2189.
- Samady H, Wäckers FJ, Zaret BL, et al. Pharmacological stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002; 9:188–196.
- Taillefer R, Amyot R, Turpin S, et al. Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium 201 imaging. *J Nucl Cardiol* 1996; 3:204–211.
- Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:3–17.
- Holly TA, Satran A, Bromet DS, et al. The impact of adjunctive adenosine infusion during exercise myocardial perfusion imaging: results of the Both Exercise and Adenosine Stress Test (BEAST) trial. *J Nucl Cardiol* 2003; 10:291–296.
- Glover DK, Ruiz M, Takehana K, et al. Pharmacological stress myocardial perfusion imaging with the potent and selective A(2A) adenosine receptor agonists ATL193 and ATL146a administered by either intravenous infusion or bolus injection. *Circulation* 2001; 104:1181–1187.
- Udelson JE, Heller GV, Wäckers FJ, et al. Randomized, controlled dose-ranging study of the selective adenosine A2A receptor agonist binodenoson for pharmacological stress as an adjunct to myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2004; 109:457–464.
- Calnon DA, Glover DK, Beller GA, et al. Effects of dobutamine stress on myocardial blood flow. <sup>201</sup>Tl sestamibi uptake, and systolic wall thickening in the presence of coronary artery stenoses: implications for dobutamine stress testing. *Circulation* 1997; 96:2353–2360.
- Shehata AR, Ahlberg AW, Gitlam LD, et al. Direct comparison of arbutamine and dobutamine stress testing with myocardial perfusion imaging and echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:716–720.
- Wäckers FJ. Science, art, and artifacts: how important is quantification for the practicing physician interpreting myocardial perfusion studies? *J Nucl Cardiol* 1994; 1:S109–S117.
- Ficaro EP, Corbett JR. Advances in quantitative perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11:62–70.
- Heller GV, Links J, Bateman TM, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2004; 11:229–230.
- Panjrath G, Jain D. Myocardial perfusion imaging in a patient with chest pain. *J Nucl Cardiol* 2004; 11:515–517.
- Wäckers FJ, Zaret BL. Radionuclide stress myocardial perfusion imaging: the future gatekeeper for coronary angiography [editorial]. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:358–359.
- Bateman TM, O'Keefe JH, Dong VM, et al. Coronary angiographic rates after stress single photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:217–223.
- Jain D, Lahiri A, Rafferty EB. Lung thallium uptake on rest, stress and redistribution cardiac imaging: state-of-the-art-review. *Am J Card Imaging* 1990; 4:303–309.
- Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, et al. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1485–1489.
- Taylor AJ, Sackett MC, Beller GA. The degree of ST-segment depression on symptom-limited exercise testing: relation to the myocardial ischemic burden as determined by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995; 75:228–231.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:57–62.
- Thomas GS, Miyamoto MI, Morello P, et al. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting: The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:213–223.
- Raiker K, Sinusas AJ, Wäckers FJ, Zaret BL. One-year prognosis of patients with normal planar or single-photon emission computed tomographic technetium 99m labeled sestamibi exercise imaging. *J Nucl Cardiol* 1994; 1:449–456.
- Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischARGE exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68:321–336.
- Jain D, Wäckers FJTh, Zaret BL. Radionuclide imaging techniques in the thrombolytic era. In: Becker R, ed. *Modern Era of Coronary Thrombolysis*. 1st ed. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 1994, pp. 195–218.
- Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2693–2700.
- Abbott BG, Abdel Atiz I, Nagula S, et al. Selective use of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in a chest pain center. *Am J Cardiol* 2001; 87:1351–1355.
- Abbott BG, Jain D. Nuclear cardiology in the evaluation of acute chest pain in the emergency department. *Echocardiography* 2000; 17:597–604.
- Abbott BG, Jain D. Impact of myocardial perfusion imaging on clinical management and the utilization of hospital resources in suspected acute coronary syndromes. *Nucl Med Comm* 2003; 24:1061–1069.



41. Jain D, Fleisher LA, Zaret BL. Diagnosing perioperative myocardial infarction in noncardiac surgery. *Int Anesthesiology Clin* 1992;30:199–216.
42. Leppo JA. Preoperative cardiac risk assessment for noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1995;75:42D–51D.
43. Fleisher LA, Rosenbaum SH, Nelson AH, et al. Preoperative dipyridamide thallium imaging and Holter monitoring as a predictor of perioperative cardiac events and long term outcome. *Anesthesiology* 1995;83:906–917.
44. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, et al. Quantitative planar rest-redistribution  $^{201}\text{Tl}$  imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87:1630–1641.
45. Caner B, Beller GA. Are technetium-99m-labeled myocardial perfusion agents adequate for detection of myocardial viability? *Clin Cardiol* 1998;4:235–242.
46. He ZX, Verani MS, Liu XJ. Nitrate-augmented myocardial imaging for assessment of myocardial viability [editorial]. *J Nucl Cardiol* 1995;2:352–357.
47. Borges-Neto S, Shaw LJ, Kesler KL, et al. Prediction of severe coronary artery disease by combined rest and exercise radionuclide angiocardiology and tomographic perfusion imaging with technetium 99m-labeled sestamibi: a comparison with clinical and electrocardiographic data. *J Nucl Cardiol* 1997;4:189–194.
48. Lee KL, Poyar DB, Pieper KS, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease: a comparison with clinical and catheterization variables. *Circulation* 1990;82:1705–1717.
49. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
50. Schwartz RG, McKenzie B, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109–1118.
51. Jain D, Zaret BL. Antimyosin cardiac imaging: will it play a role in the detection of doxorubicin cardiotoxicity? [editorial]. *J Nucl Med* 1990;31:1970–1975.
52. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracyclines derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000;7:53–62.
53. Mitani I, Jain D, Joska TM, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003;10:132–139.
54. Bonow RP, Kent KM, Rosing DR, et al. Exercise-induced ischemia in mildly symptomatic patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: identification of subgroups at risk of death during medical therapy. *N Engl J Med* 1984;311:1339–1345.
55. Zaret BL, Jain D. Monitoring of left ventricular function with miniaturized non-imaging detectors. In: Zaret BL, Beller GA, eds. *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*, 2nd ed. Mosby/YearBook, St. Louis, 1999, pp. 191–200.
56. Burg MM, Jain D, Soufer R, et al. Role of behavioral and psychological factors in mental stress induced silent left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:440–448.
57. Jain D, Burg MM, Soufer RS, Zaret BL. Prognostic significance of mental stress induced left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:31–35.
58. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996; 275:1651–1656.
59. Krantz DS, Santiago HT, Kop WJ, et al. Prognostic value of mental stress testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:1292–1297.
60. Jain D, Lahiri A, Rafferty EB. Immunoscintigraphy for detecting acute myocardial infarction without electrocardiographic changes. *Br Med J* 1990;300:151–153.
61. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:97–104.
62. Ballester M, Bordes R, Tazelaar HD, et al. Evaluation of biopsy classification for rejection: relation to detection of myocardial damage by monoclonal antimyosin antibody imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1357–1361.
63. Carrio I, Estorch M, Bernal L, et al. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med* 1995;36(11):2044–2049.
64. Narula J, Petrov A, Pak C, et al. Hyperacute visualization of myocardial ischemic injury: comparison of Tc-99m glucurate, thallium-201 and indium-111-antimyosin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:317.
65. Mariani G, Villa G, Rossettin PF, et al. Detection of acute myocardial infarction by 99mTc-labeled D-glucuronic acid imaging in patients with chest pain. *J Nucl Med* 1999; 40:1832–1839.
66. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2000;356:209–212.
67. Blankenberg F, Mari C, Strauss HW. Imaging cell death in vivo. *J Nucl Med* 2003;47:337–348.
68. Schelbert HR. Positron emission tomography as a biochemical probe for human myocardial ischemia. In: Zaret BL, Kaufman L, Dunn R, Berson A, eds. *Frontiers of Cardiac Imaging*. Raven Press, New York, 1993, pp. 53–70.
69. Box JJ, Patton JA, Poldermans D, et al. 18 Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. *Semin Nucl Med* 2000;30:281–298.
70. Jain D, McNulty PH. Exercise-induced myocardial ischemia: can this be imaged with F-18 fluorodeoxyglucose? [editorial]. *J Nucl Cardiol* 2000;7:286–288.
71. He ZX, Shi RF, Wu YJ, et al. Direct imaging of exercise induced myocardial ischemia in coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:1208–1213.
72. Gould KL, Taegtmeyer H. Myocardial ischemia, fluorodeoxyglucose, and severity of coronary artery stenosis: the complexities of metabolic remodeling in hibernating myocardium (letter to the editor and response). *Circulation* 2004; 109:167–e170.
73. Berry CR, Garg PK, DeGrado TR, et al. Para-[18F]fluorobenzylguanidine kinetics in a canine coronary artery occlusion model. *J Nucl Cardiol* 1996;3:119–129.
74. Morita K, Tsukamoto E, Tamaki N. Perfusion-BMIPP mismatch: specific finding or artifact? *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:279–282.
75. Narula J, Petrov A, Bianchi C, et al. Noninvasive localization of experimental atherosclerotic lesions with mouse/human chimeric 22D3 F(ab) $_{2}$  specific for the proliferating smooth muscle cells of human atheroma. Imaging with conventional and charge-modified antibody fragments. *Circulation* 1995;92:474–484.
76. Jain D, Kulkarni P, Kolodziej FD, et al. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaques with In-111 labeled lipid-seeking coproporphyrin. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(Suppl A):493–A.
77. Kletselaar BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin-5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:1472–1473.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Dilsizian V, Narula J, eds. Atlas of Nuclear Cardiology, 1st ed. Current Medicine. 2003.
- Gerson MC. Cardiac Nuclear Medicine, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 1997.
- Heller GV, Hendel RC. Nuclear Cardiology: Practical Applications, 1st ed. McGraw-Hill, New York, 2004.
- Iskandrian AS, Verani MS. New Developments in Cardiac Nuclear Imaging, 1st ed. Futura Publishing, 1998.
- Zaret BL, Beller GA, eds. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions, 3rd ed. Mosby Year Book, St. Louis, 2005.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АВ — атриовентрикулярный
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АТФаза — аденозинтрифосфатаза
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИПМ — изображение перфузии миокарда
- КА — коронарная артерия
- КДО — конечно-диастолический объем
- КСО — конечно-систолический объем
- КТ — компьютерная томография
- ЛЖ — левый желудочек
- ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
- РАСП — радионуклидная ангиокардиография в стадии равновесия
- САД — систолическое артериальное давление
- ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- $^{111}\text{In}$  — Индий-111
- $^{18}\text{F}$ ФДГ —  $^{18}\text{F}$ -флюородезоксиглюкозы
- $^{201}\text{Tl}$  — Таллий-201
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  — Технеций-99м
- СПЕКТ — single photon emission computed tomography; одnofотонная эмиссионная компьютерная томография

# 14

## Магнитно-резонансная и рентген-компьютерная томографии при исследовании сердечно-сосудистой системы

*Gerald M. Pohost, MD,  
Radha J. Sarma, MD,  
Patrick M. Colletti, MD,  
Mark Doyle, PhD*

### ВВЕДЕНИЕ

За последние годы отмечен существенный прогресс в визуализационных методиках, позволяющих получать изображение сердечно-сосудистой системы в виде различных сечений. К ним относятся магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), в частности КТ с электронным лучом (КТЭЛ) и мультidetекторная КТ (МДКТ). КТЭЛ генерирует изображение сечения через грудную клетку в пределах доли секунды. Этот метод широко используется для выявления кальция в коронарных артериях и обеспечивает доказательство наличия атеросклеротического заболевания. Такое применение в настоящее время представляется спорным. Нет убедительных данных, что выявленный с помощью КТЭЛ кальций в коронарных артериях является диагностическим или прогностическим индикатором ишемической болезни сердца (ИБС). Однако КТЭЛ имеет несколько других потенциальных применений, которые мы будем обсуждать в этом разделе.

МРТ относится к новейшим технологиям визуализации. Хотя этот метод обеспечивает контрастное изображение высокой разрешающей способности без введения контрастного средства, большинство имеющихся сегодня МРТ систем нужно синхронизировать, чтобы получить изображения высокого качества, демонстрирующие сокращения сердца. Новые системы, появившиеся на рынке лишь недавно, позволяют регистрировать изображения с высокой скоростью, не требуя электрокардиографической синхронизации. Однако на сегодня синхронизированные МРТ исследования сердца обеспечивают более высокую контрастность и разрешающую способность изображений. Синхронизированное МРТ исследование либо получение МРТ изображений в «реальном времени» являются оптимальным средством визуализации сердца и оценки его сократительной функции. МР ангиография — эффективный метод быстрой оценки аорты и периферических артерий, при выполнении которого можно продемонстрировать изображения как в двухмерном, так и трехмерном режиме. МР спектроскопия позволяет оценивать биохимические характеристики миокарда путем образования спектра из ядер водорода и фосфора. Фосфорная спектроскопия может генерировать спектр, демонстрирующий относительные концентрации двух высокоэнергетических фосфатов — аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатина (ФКр). Относительное снижение концентрации ФКр по сравнению с АТФ свидетельствует об ишемии миокарда.

## МЕТОДЫ МРТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕРДЦА

### *Принципы магнитно-резонансной томографии*

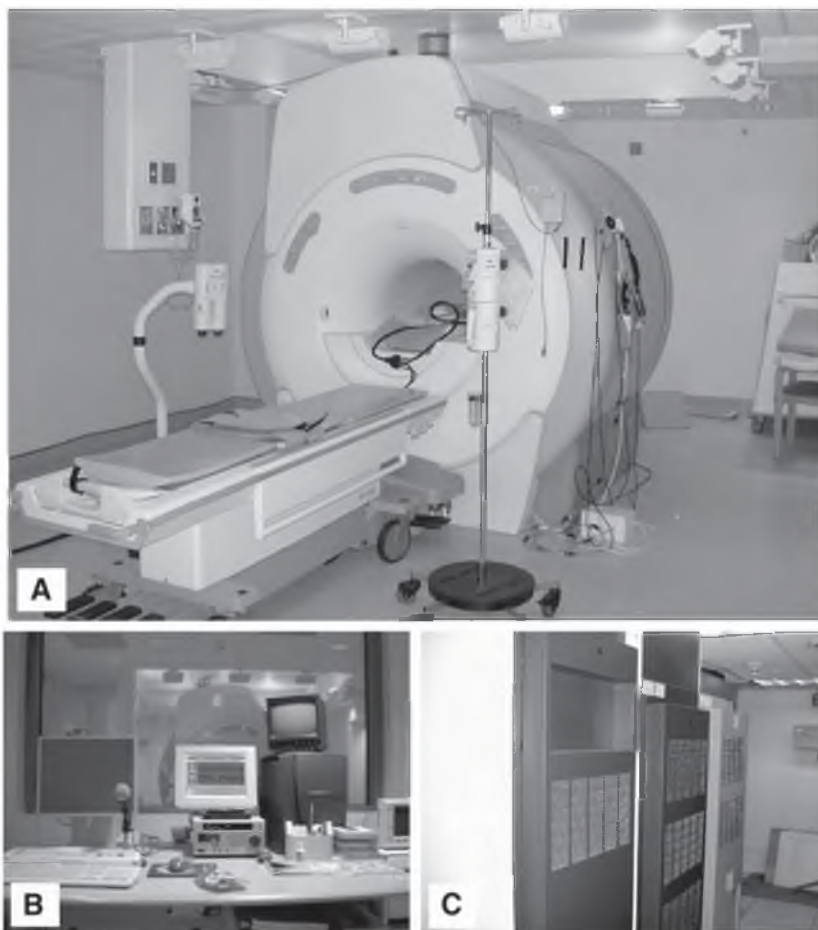
Когда атомное ядро содержит нечетное количество субатомных частиц (а именно, протонов и нейтронов), оно обладает свойством, известным как «спин», или вращение. Можно получить изображение того, как ядро вращается вокруг своей оси, подобно вращению Земли. Когда электрические заряды перемещаются (в этом случае в атомном ядре), генерируется магнитное поле. Внутренние магнитные поля атомных ядер могут взаимодействовать с магнитными полями, примененными извне. Чувствительные атомные ядра, помещенные в пределах внешнего магнитного поля, будут выстраиваться либо в направлении этого поля, либо против него. Законы квантовой механики диктуют, что для любого макроскопического количества материала несколько большее количество ядер будет выстраиваться в направлении внешнего поля, чем против него. Таким образом, материал, помещенный во внешнее магнитное поле, будет приобретать определенную величину силы магнитного поля. Более сильные поля приводят к тому, что большее количество ядер выстраивается в определенном направлении. Если эти ядра потревожить, например, путем применения радиочастотного (РЧ) поля, то это нарушит порядок их выстраивания во внешнем магнитном поле. Если действие РЧ энергии прекратить, потревоженные ядра будут продолжать прецессировать. *Прецессирование* — это относительно медленный «колебательный» феномен, который можно наблюдать, например, когда ребенок вертит юлу или гироскоп. Подобным образом ядра со своим внутренним «спином» и моментом магнитного поля будут прецессировать во внешнем магнитном поле. Частота этого прецессирования зависит от силы магнитного поля ( $B_0$ ) и характеристик ядра (гиромагнетическое соотношение,  $\gamma$ ) данного элемента. Радиочастотное поле должно быть применено на частоте прецессирования (то есть резонансной частоте для системы, которая также известна как частота Лармора (Larmor)). Феномен ядерно-магнитного резонанса проявляется, когда субстанция с магнитночувствительными ядрами (например, ядро Водорода-1 [протон], Фосфора-31, Фтора-19 или Натрия-23), помещенная в сильное магнитное поле, мгновенно облучается РЧ энергией при резонансной частоте. Ядра всех этих атомов обычно изобилуют и являются стабильными, то есть они не радиоактивны. Хотя фактически все МРТ изображения получают из ядра водорода (изобилует в воде), исследователи создали изображения сердца из менее обильных источников сигнала, таких как природное распределение Натрия-23. Во время процесса свободного прецессирования (то есть после прекращения действия РЧ поля), ядра «подают» сигнал, который можно определить. Этот радиочастотный сигнал регистрируется РЧ катушкой, размещенной рядом с исследуемым образцом (1).

Единицами силы магнитного поля являются гаусс (Гс) и тесла (Тл). Сила магнитного поля Земли составляет приблизительно 0,5 Гс. Типичная доступная на рынке МРТ система, которая может использоваться для сердечно-сосудистых исследований, имеет силу поля от 15 000 до 30 000 Гс. Обычно силу магнитного поля в МРТ системах выражают в единицах тесла (1 Тл = 10 000 Гс). Таким образом, 15 000 Гс эквивалентны 1,5 Тл.

### **Важность радиоволн, или радиочастотности**

РЧ импульсы передаются при резонансной частоте, или частоте Лармора:

$$\omega = \gamma B_0$$



**Рис. 1.** Композитная фотография основных компонентов типичной МРТ системы. (А) Магнит сканера и стол для пациента; стол обеспечивает входение пациента, выход пациента и его позиционирование внутри канала магнита. (В) Консоль оператора, которая удалена от сканера, позволяет контролировать функции сканера и инкорпорирует возможности наблюдения за изображением и физиологическими данными. (С) Крупногабаритные механизмы, управляющие сканером, в типичных случаях размещены в отдельной комнате; компоненты включают блоки для обеспечения энергии с целью создания градиента и радиочастотного излучения, а также контролирующий компьютер.

Для протонов  $\gamma = 42,58$  МГц/Тл. Типичные спин-эхоимпульсы реориентируют конечный магнетизм ядерных спинов на 90 или 180 градусов. При новых и более быстрых методиках получения изображения, используемых для МРТ исследования сердечно-сосудистой системы, применяются импульсы короткой продолжительности с окончательной реориентацией спина менее чем на 90 градусов. После радиочастотного импульса окончательная магнетизация прецессируется при частоте Лармора. Когда происходит прецессирование индивидуальных спинов, они излучают РЧ сигнал, который определяется РЧ катушкой. Частота этих радиоволн характерна для определенных атомных ядер, и на нее влияет химическая среда. Обнаруженные РЧ катушкой радиоволны подвергаются цифровой обработке и конвертируются в пики сигнала или спектр путем применения математического процесса, известного как

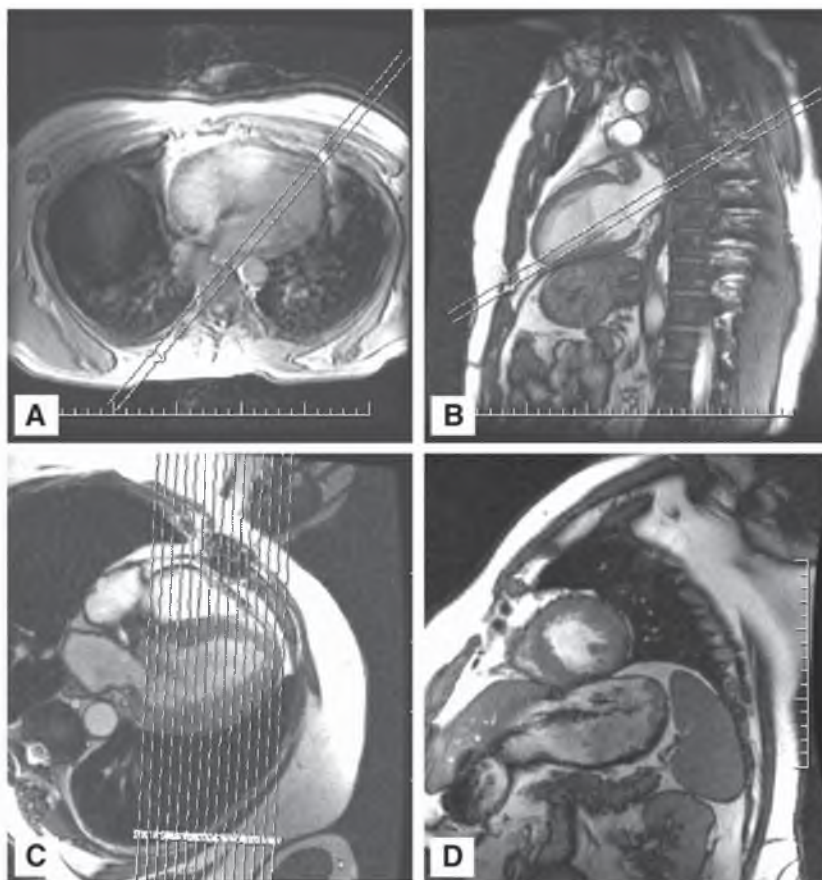
*трансформация Фурье (Fourier)*. Химическая среда может быть причиной того, что локализация резонансного пика в спектре будет выявляться в несколько другом положении, чем указывалось силой поля ( $B_0$ ), — феномен, известный как химический сдвиг. Таким образом, три пика АТФ локализируются в разных спектральных положениях при фосфорной спектроскопии, а ядра водорода воды и жира находятся в разных спектральных локализациях при протонной спектроскопии.

Внутреннее магнитное поле, продуцируемое тканями, после нарушения, вызванного РЧ импульсом, постепенно реориентируется и выстраивается в соответствии с внешним полем, что обозначают как его «релаксацию». Существует два времени релаксации: T1 (или время релаксации спиновой решетки), необходимое для того, чтобы окончательная магнетизация образца перестроилась в соответствии с основным магнитным полем на 63% (то есть  $1 - 1/e$ ) и T2 (или время релаксации спин-спин), необходимое для того, чтобы спины, находившиеся вначале в фазе с примененным РЧ импульсом, потеряли связь с фазой на 63% (то есть  $1 - 1/e$ ). Концентрация ядер (плотность спинов) и время релаксации T1 и T2 определяют величину пика в спектре или интенсивность пикселя на изображении. Другими параметрами, влияющими на интенсивность сигнала, являются движение, кровоток, химический сдвиг и магнетическая чувствительность.

В то время как при спектроскопии используются зависимые от образца отличия магнитного поля, при получении изображения используются примененные извне градиенты магнитного поля. Ключевым моментом при получении изображения является изменение силы магнитного поля как функция пространственной локализации. Этого достигают путем применения линейных магнитных градиентов вдоль каждой оси, в которой необходимо определить пространственную дифференциацию. Каждый градиент прибавляется либо отнимается от основного магнитного поля, вызывая постоянную вариацию резонансной частоты вдоль образца. Применение трансформации Фурье к сигналам, полученным в присутствии линейных градиентов, непосредственно переводит этот диапазон частотной информации в данные пространственной интенсивности и формирует основу изображения и ангиографии. Контроль градиентов позволяет достичь селекции срезов при любой ориентации.

### ***Инструментарий для МРТ исследований***

МРТ система для кардиологических исследований состоит из большого (в типичных случаях цилиндрического) суперпроводимого магнита, РЧ катушки, находящейся внутри канала магнита, РЧ принимающих катушек, градиентных катушек, генерирующих магнитное поле, необходимое для создания изображений, и компьютера для обработки изображений (рис. 1). Огромный магнит содержит большое количество катушек ниобидума титана, который фактически не имеет сопротивления к электрическому току, когда он суперохлажден. Такое суперохлаждение имеет место, когда катушки в магните погружены в жидкий гелий при температуре  $-269^\circ\text{C}$ . Хотя постоянные, «открытые» магниты также имеются в наличии для МРТ исследований в кардиологии, предпочтение отдают суперпроводимым магнитам высокого поля. Градиентные катушки для создания изображения локализируются внутри канала магнита и используются для изменения магнитного поля четко контролируемым способом. Они создают контролируемые колебания магнитного поля, связанные с положением органа или части органа внутри магнита. Возможность быстро включать и выключать градиентные катушки позволяет быстро получать изображения сердечно-сосудистой системы. РЧ катушка цилиндрического тела также помещена концентрически внутри канала цилиндрического магнита и передает радиоволны,



**Рис. 2.** Последовательность сканов, необходимых для получения стандартных кардиологических изображений. (А) Получают некардиальное, иницированное спин-эхо пробное поперечное изображение, которое используется для планирования двухкамерного изображения. (В) Двухкамерное изображение левого желудочка используется, в свою очередь, для планирования четырехкамерного изображения. (С) Четырехкамерное изображение используется, в свою очередь, для планирования изображений по короткой оси с множественными сечениями. (D) Изображение по короткой оси левого и правого желудочков. Изображения В–D были получены в виде кинопетли с использованием методики визуализации со свободным прецессированием в стабильном состоянии.

необходимые для создания спектра или изображения. Меньшего размера многоэлементная катушка помещается над сердцем или сосудистым руслом в зоне интереса, она используется для получения радиочастотного сигнала с высокой чувствительностью. Понятно, что координация такой комплексной системы требует обширного компьютерного контроля градиента и РЧ усилителей, а также большого количества ассоциированных электронных компонентов. В типичных случаях консоль оператора находится в соседней комнате, что обеспечивает визуальный контакт с пациентом через окно. Консоль позволяет легко изменять методы получения изображения, последовательность РЧ импульсов и выбирать зону интереса для сканирования.

Спин-эхо изображение сердца в типичных случаях получают при высоком пространственном разрешении. На этом изображении движущаяся кровь выглядит как зона отсутствия сигнала, или как зона «темной крови». Последовательность с гради-

ентным эхо-импульсом в типичных случаях генерирует изображения с более высокой скоростью и с «яркой кровью». Подход с темной кровью является идеальным для оценки морфологии сердца, тогда как подход с яркой кровью является оптимальным для оценки функции желудочка. Если в каком-то месте кровотока имеется турбулентность, на изображениях с яркой кровью выявляется локализованное снижение яркости, непосредственно ассоциирующееся с турбулентностью. Например, струя, ассоциирующаяся с митральной или аортальной регургитацией, визуализируется как темная зона на фоне яркой крови вследствие дефазирования сигнала. Новые системы способны создавать изображения с более высокой скоростью, например «эхо-планарное» или спиральное, которое может генерировать изображение за период менее 30 мс, но в данное время эти изображения имеют довольно низкую разрешающую способность. Изображения как с темной, так и с яркой кровью можно регистрировать с синхронизацией, чтобы замораживать движение сердца в определенных фазах сердечного цикла, создавая таким образом изображения более высокой разрешающей способности. Но это возможно за счет увеличения времени сканирования. В типичных случаях, при кардиальных последовательностях с синхронизацией получают 20–30 кадров, представляющих сердечный цикл. Обычно последовательности сердечной кинопетли базируются на подходах с яркой кровью (gradient recalled echo — GRE). Таким образом, можно оценить как региональную, так и глобальную функцию левого желудочка. Типичная последовательность GRE требует 10–15 с для получения изображения, ее можно получить в пределах периода задержки дыхания. Используя методы GRE, можно получить серию изображений на протяжении всего сердечного цикла, а после этого собрать их на компьютере в последовательность как кинопетлю, которую можно повторно проигрывать для оценки движения стенок левого желудочка (рис. 2).

Недавно в практику ввели подходы к получению изображения с использованием свободного прецессирования в стабильном состоянии (steady-state-free precession — SSFP), при которых эффективно комбинируют компоненты градиентного и спин-эхо, чтобы увеличить контрастность сигнала от крови. Эти подходы, имеющие разные названия, такие как FIESTA, истинный FISP и сбалансированный FFE, обеспечивают великолепный контраст кровь-миокард, почти не зависящий от характеристик кровотока. Выполняются последовательности визуализации как с темной, так и с яркой кровью, в комбинации с сердечной синхронизацией, что позволяет эффективно заморозить движение сердца в различных фазах сердечного цикла.

Более старые МРТ системы для обследования сердца оснащены довольно длинными цилиндрическими магнитами. Некоторые пациенты (до 5%) не могут переносить такое закрытое пространство вследствие клаустрофобии. Взволнованным пациентам можно дать мягкий седативный препарат, например бензодиазепин. Большинство современных систем имеют магниты с более коротким каналом и более «дружественны» по отношению к пациенту. Опять-таки, в старых системах градиенты могут быть довольно шумными. Это особенно касается быстрых последовательностей получения изображения, использующихся при кардиоваскулярной МРТ. Всегда необходимо закрывать пациентам уши затычками, чтобы защитить их от связанного с шумом повреждения слуха. В новых системах инкорпорируют системы глушения звука, изолирующие градиентные вибрации от системы, что позволяет снизить уровень шума. Для поддержания вербального контакта между оператором системы и пациентом используется система интеркома. Ее цель — информировать пациента о важных событиях во время исследования, таких как движение стола, инъекция контрастных или стрессорных средств. Вербальная коммуникация осо-



бенно важна, чтобы сообщать пациенту, когда нужно задержать дыхание во время получения изображения. Необходимы специальные, совместимые с МРТ системы для физиологического мониторинга пациента во время МРТ исследования сердечно-сосудистой системы. Это особенно важно, если пациент получает препараты для фармакологического стресса, находясь внутри магнита.

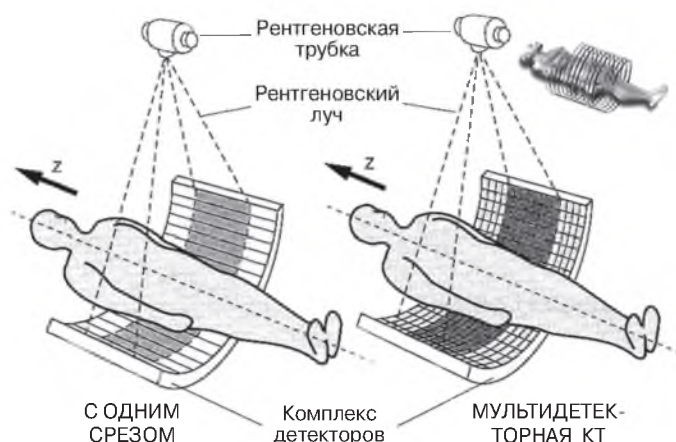
Хотя для оптимальной передачи РЧ энергии телу пациента необходима однородная катушка, наиболее важной характеристикой для получения сигнала является сведение к максимуму соотношения сигнал/шум. Этого можно достичь путем размещения системы принимающей катушки на поверхности тела пациента. Типичная принимающая система состоит из определенного количества отдельных катушек, которые расположены или обернуты вокруг грудной клетки (для получения изображения сердца). Эта сложная катушка содержит меньшие субкатушки. Каждая из них требует отдельного электронного обеспечения для приема сигнала. Поэтому сложную катушку называют системой с фазовой решеткой. Важно отметить, что недавние достижения позволили уменьшить время сканирования путем отдельной обработки сигнала от каждой катушки, что дает возможность сконструировать отдельную часть каждого полного изображения. Такие подходы несколько снижают соотношение сигнал/шум, но главное, что они могут уменьшить время сканирования в 2–4 раза. Такие подходы обозначают генерическим термином «параллельное изображение». Они известны под торговыми названиями ASSET, SMASH и SENSE.

Неотъемлемый контраст, продуцируемый каждой последовательностью изображения, можно усилить путем применения «подготовительных импульсов для спина». Эти импульсы в типичных случаях предназначены для получения контраста, зависящего от процесса T1 релаксации. При 1,5 тесла показатель T1 для миокарда (сигнал воды) составляет приблизительно 850 мс, тогда как для жировой ткани — приблизительно 300 мс. Применение РЧ импульса с целью инвертирования системы спина вначале инвертирует сигналы как от воды, так и от жира. Однако, когда система спина релаксируется до своего состояния равновесия, сигнал от жира ослабляется быстрее, чем сигнал от воды. Если внимательно выбрать момент после РЧ (инверсионного) импульса для последовательного получения изображения, можно свести к «нулю» либо сигнал от жира, либо от воды. Процесс инвертирования сигнала и ожидания его возвращения в исходное состояние перед выполнением визуализации называют инверсионным восстановлением (inversion recovery — IR).

Кроме того, T1 показатель ткани можно изменить путем назначения контрастного средства. Эти неионные агенты в типичных случаях содержат гадолиния хелат, который, вступая в тесный контакт с тканью, эффективно снижает показатель T1 ткани, вызывая высоко локализованный, случайно изменяющийся градиент магнитного поля. Контрастные средства при МРТ исследовании имеют широкие области применения — от визуализации перфузии миокарда, изображения сосудов, дифференциации между образованиями и до идентификации с высокой точностью жизнеспособного и нежизнеспособного миокарда.

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Существует два типа КТ систем, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: мультidetекторная КТ (МДКТ) и КТ с электронным лучом (КТЭЛ). В аппарате МДКТ используется скользящее кольцо, постоянно вращающийся источник рентгеновского излучения и циркулярное построение стационарных детекторов (рис. 3). Когда выполняется МДКТ, стол находится в постоянном движении во время сканирования, в результате чего генерируется большое количество

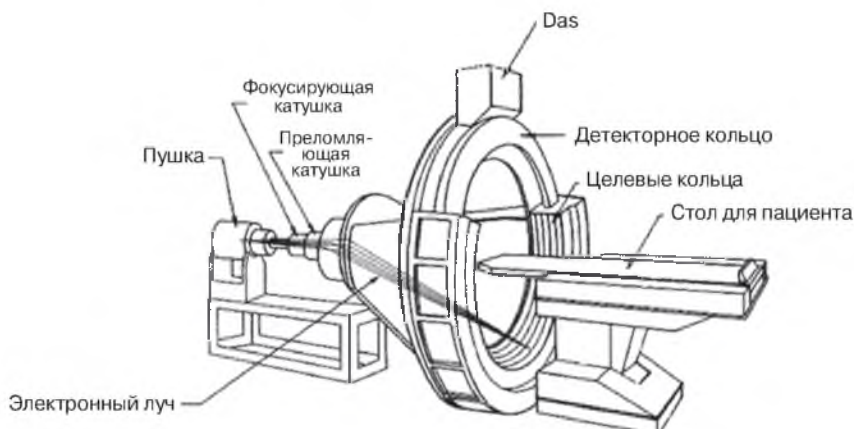


**Рис. 3.** Мультидетекторная КТ. Сравнение КТ с одним срезом и мультидетекторной КТ. В мультидетекторной КТ используется комплекс детекторов для улучшения разрешающей способности (меньшие пиксели) и временного (больше срезов) охвата сердца и больших сосудов. Качество КТ изображений в кардиологии постоянно улучшалось с увеличением количества детекторов от 1 до 2, 4, 8, 16, 40 и 64.

(4, 8, 16, 32, 64 и 256) спиральных срезов за вращательный цикл 400 мс с отличным пространственным разрешением ( $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ мм}^3$ ). Получение изображений сердца при использовании МДКТ должно синхронизироваться с ЭКГ и сочетаться с задержкой дыхания от 5 до 20 с. Частичные ротационные данные после этого можно реконструировать, чтобы продуцировать изображения сердца с эффективным временным разрешением для изображений МДКТ от 50 до 200 мс.

При КТЭЛ используется электронная пушка и фиксированная вольфрамовая цель, в отличие от стандартной рентгеновской трубки. Полученный таким образом рентгеновский луч коллимируется через пациента на построение высококачественных кристаллических силиконовых фотодиодных детекторов (рис. 4). Это дает возможность быстро получать томографические изображения сердца, позволяя выполнить многослойное изображение при временной последовательности, координированной с движением сердца. Сканирование обычно выполняют во время задержки дыхания, а получение изображений инициируется с использованием ЭКГ сигнала, чтобы снизить потенциально размывающий эффект движения сердца. В типичных случаях можно получить серии трансаксиальных изображений КТЭЛ с временным разрешением от 30 до 50 мс и толщиной срезов при сканировании 3 мм.

Пространственное разрешение при КТ исследовании сердечно-сосудистой системы существенно лучше, чем при МРТ. Хотя пространственное разрешение КТЭЛ уступает показателю МДКТ, временное разрешение первой лучше. МДКТ сложно выполнять у пациентов, у которых частота сердечных сокращений (ЧСС) превышает 90 в 1 мин. Перед исследованием коронарных артерий с помощью КТЭЛ желательнее снизить ЧСС с помощью  $\beta$ -блокатора, такого как пропранолол (20–40 мг) (2). При выполнении КТЭЛ экспозиция радиации у пациента несколько меньше, по сравнению с МДКТ. Имеющиеся сегодня в наличии методики МДКТ позволяют лучше контролировать излучение рентгеновской трубки, поэтому по сравнению с КТЭЛ имеется лишь небольшое отличие в экспозиции радиации, которая, однако, зависит от используемой технологии. Доза радиации при МДКТ может в 4–5 раз превышать дозу при КТЭЛ, но по сравнению с ангиографией МДКТ сопровождается меньшим



**Рис. 4.** Схематическое изображение КТ системы с электронным лучом. (С разрешения Imatron.)

облучением. При выполнении ангиографических интервенционных процедур экспозиция радиации у пациентов и персонала существенно выше (3, 4).

Поскольку относительные радиографические плотности миокарда и пула крови практически идентичны, за исключением случая оценки кальцификации коронарных артерий, при КТ абсолютно необходимо назначать йодированное рентгенконтрастное средство (5). Некоторые пациенты могут иметь аллергию к рентгенконтрасту, и назначение контрастного средства может спровоцировать возникновение почечной недостаточности у пациентов с пограничной функцией почек или у пациентов с нормальной функцией почек, имеющих идиосинкразию к контрасту. Кроме того, осмотическая нагрузка, необходимая для получения важной диагностической информации, может спровоцировать эпизод отека легких у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. У таких пациентов необходимо применять низкоосмоляльные неионные контрастные средства, но они не снижают частоты нарушения функции почек.

### **ПРИМЕНЕНИЕ МРТ И КТ В КАРДИОЛОГИИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ**

МРТ сердца и МР ангиография являются эффективными методами оценки морфологии и функции сердца. МРТ предоставляет уникальную возможность регистрировать изображения сердца в любой томографической плоскости, заранее избранной оператором. Однако обычно изображения получают в плоскостях, проходящих через вертикальную длинную ось (двухкамерное изображение), горизонтальную длинную ось (четырёхкамерное изображение) и короткую ось (рис. 2). В настоящее время МРТ визуализация и МР ангиография имеют большое значение как методы оценки глобальной и региональной функции левого и правого желудочков, а также их размера; оценки патологической морфологии и физиологии при врожденных заболеваниях сердца, включая количественную оценку внутрисердечных шунтов; характеристики ткани миокарда, например при аритмогенной дисплазии миокарда; оценки толщины стенки миокарда и объемов желудочков, а также их геометрии при кардиомиопатиях и при клапанных заболеваниях сердца, особенно для оценки скоростей; оценки перикарда, особенно дифференциации констриктивного перикар-

дита от рестриктивного заболевания миокарда; оценки сердечных/парасердечных образований; всесторонней оценки расслоения аорты и аневризм аорты; оценки больших артериальных веток, отходящих от аорты, таких как сонные артерии, почечные артерии и илеофemorальные артерии, и с недавнего времени — коронарных артерий как с контрастом, так и без него. Показано, что МРТ является эффективным методом оценки перфузии миокарда. Этот метод рассматривается как золотой стандарт для определения жизнеспособности миокарда. МРТ предоставляет уникальную возможность получать изображения сердца в любой томографической плоскости, избранной оператором, находящимся в консоли.

С помощью МРТ изображений определяют размер камер сердца, толщину стенки миокарда и образования, оценивают морфологию камер, их ориентацию и взаимоотношение с большими сосудами и внутренними органами. Кроме того, они дают возможность определить атриовентрикулярные, веноатриальные и вентрикулоартериальные соединения, оценить их анатомию и гемодинамику. Трехмерные, усиленные контрастом изображения сердца можно ротировать и рассматривать из любой позиции. Такие свойства метода являются идеальными для оценки сложных врожденных заболеваний сердца.

Нынешнее применение КТЭЛ и МДКТ подобно описанному для МРТ сердца.

- Оценка глобальной и региональной функции левого и правого желудочков.
- Определение толщины стенки миокарда, объемов желудочков и оценка при кардиомиопатиях.
- Оценка анатомии коронарных артерий и стенозов.
- Оценка содержания кальция в коронарных артериях для выявления атеросклероза.
- Оценка ишемии и инфаркта миокарда.
- Оценка аорты и больших артериальных веток.
- Всесторонняя оценка расслоения аорты и аневризм аорты.
- Оценка врожденных заболеваний сердца, анатомии и проходимости кондуитов.
- Оценка сердечных и парасердечных образований.
- Оценка перикарда, выпота в перикард или констрикции.

В таблице проводится непосредственное сравнение/контрастирование этих технологий относительно их соответствующих применений.

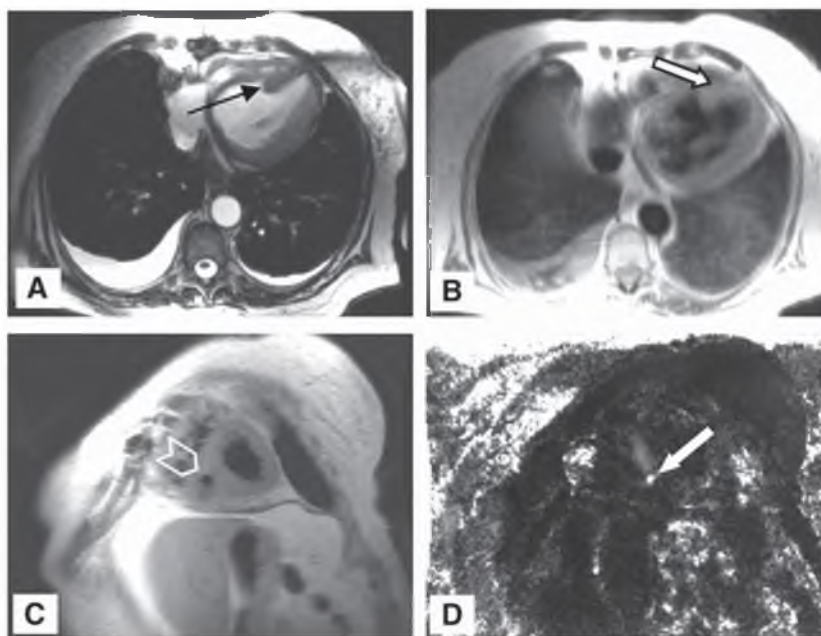
### ***Функция желудочков, размеры камер и толщина стенок***

#### **Методики МРТ**

Глобальную и региональную функцию левого и правого желудочков можно оценить, используя методики получения кинопетли GRE, SSFP или другие последовательности быстрого получения изображений, такие как эхопланарное изображение (6). Объемы желудочка можно измерить в конце диастолы и в конце систолы, используя традиционные подходы «площадь-длина» на изображениях, полученных по длинной оси, или, используя правило Симпсона, на серии изображений по короткой оси (7). Правило Симпсона — общепринятый метод расчета объемов цельных объектов путем суммирования площадей поперечных сечений, полученных в определенном количестве точек. Хотя при большинстве современных методик получают непрерывные поперечные срезы желудочка, пробелы между полученными поперечными сечениями можно трактовать, как среднее из ближайших изображений поперечного сечения. По сути, объем рассчитывают, суммируя все площади поперечного сечения

**Таблица**  
**MPT, КТЭЛ и МДКТ: клиническое применение**

	<i>MPT</i>	<i>КТЭЛ и МДКТ</i>
Морфология сердца	Присущий мягким тканям и крови четкий контраст позволяет изобразить анатомические черты с хорошей разрешающей способностью. Нет необходимости применения внешнего контраста.	Требует назначения контрастного средства, чтобы изобразить черты пула крови, но обеспечивает хорошее качество анатомической картины.
Функция сердца	Высокая временная и пространственная разрешающая способность при любой ориентации позволяет оптимально оценивать сократительную функцию. РЧ тегирование позволяет еще лучше оценить региональную функцию миокарда.	Требует введения контрастного агента для различения пула крови, имеется лишь ограниченная способность изменять угол, но трехмерные изображения можно генерировать с достаточно хорошей разрешающей способностью.
Коронарная анатомия	Методики с задержкой дыхания позволяют отследить локализацию коронарной артерии до места ее начала.	Методики с введением контраста позволяют отследить траекторию коронарной артерии до ее начала.
Стеноз коронарной артерии	На сегодняшний день имеется ограниченная способность надежно выявлять стеноз вследствие снижения сигнала внутри артерии, связанного с турбулентностью. Новые методики, не требующие введения контраста, обещают лучшие результаты.	На сегодняшний день возможности выявления стеноза ограничены, но новые методики, требующие введения контрастного средства, обещают лучшие результаты.
Перфузия миокарда	Разрабатываются методики определения перфузии миокарда, они находятся на завершающих стадиях разработки.	Разрабатываются методики оценки перфузии миокарда путем отслеживания болюса рентгенконтраста.
Заболевания перикарда	Позволяет дифференцировать рестриктивное и констриктивное заболевание (то есть, обычно, заболевание миокарда или перикарда). MPT является «золотым стандартом» оценки толщины перикарда. Позволяет определить физиологическую значимость, даже при отсутствии утолщенного перикарда.	МДКТ позволяет провести отличия между заболеванием миокарда и перикарда, подобно MPT.
Оценка клапанов	Может оценить функцию клапана и визуализировать турбулентный кровоток, чтобы примерно оценить тяжесть регургитации или стеноза.	Не способна визуализировать турбулентность; должна полагаться на вспомогательные данные (количественная оценка различий в ударных объемах между левым и правым желудочками).
Металлические артефакты	Отсутствует сигнал.	Артефакты типа полос.
Образования в сердце	Могут легко выявляться. Возможно, важная роль для характеристики ткани на T1 и T2 взвешенных изображениях.	Могут идентифицироваться после болюса контраста.
Контрастное средство	Хелаты гадолиния и диспрозиума, не имеющие известных побочных эффектов.	Йодированный контраст — много побочных эффектов: почечная недостаточность, анафилаксия или отек легких.
Ангиография артериальной системы:	Нет необходимости введения контрастного агента, хотя первичные данные свидетельствуют, что контраст существенно укорачивает время получения изображения и еще больше увеличивает разрешающую способность.	Необходимо введение рентгенконтрастного йодированного средства.
Аорта	++++	+++
Дуга	++++	+++
Сонные артерии	++++	++
Периферические артерии	++++	+++
Кальцификация коронарных артерий	Не четко визуализируется; к альций не визуализируется вследствие своего твердого состояния.	Легко визуализируется без введения контрастного средства.
Ионизирующая радиация	Нет	Да



**Рис. 5.** 54-летняя женщина с прогрессирующей одышкой через 6 месяцев после передне-несептального ИМ. При аускультации выявлен шум, и пациентка была направлена на МРТ исследование. (А) Виден дефект в межжелудочковой перегородке. (В) Кровоток с высокой скоростью между левым и правым желудочками был диагностическим для постинфарктного дефекта межжелудочковой перегородки (МЖП). (С) Селективное изображение, полученное при задержке дыхания, демонстрирует четкое отверстие в МЖП, позволяющее провести измерения. (D) Фазовое изображение скорости позволило рассчитать соотношение объема кровотока в легочной артерии и системного кровотока (2,2), кровоток слева направо. Поскольку пациентка была направлена на хирургическое лечение, ей выполнили нехирургическое (чрескожное, трансвенозное) закрытие дефекта МЖП приспособлением, предназначенным для закрытия дефектов межпредсердной перегородки.

и умножая полученный показатель на сумму толщины срезов и пробелов между срезами. Ударный объем и фракцию выброса можно легко определить из конечно-систолического и конечно-диастолического объемов. В дополнение к геометрически простому левому желудочку, используя правило Симпсона, можно измерять имеющий более нерегулярную форму правый желудочек, получив серию изображений по короткой оси от основания сердца к верхушке. Трехмерная реконструкция МРТ изображений обеспечивает очень точный расчет объемов правого желудочка и фракции выброса (8). Оценивая размер, форму и региональную сократительную способность левого желудочка, легко и всесторонне можно изучать такие патологические процессы, как аневризма и псевдоаневризма желудочка, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, истончение миокарда и ремоделирование. Поскольку миокард удастся четко визуализировать, можно легко измерить толщину стенки и оценить степень ее утолщения (9). Кроме этого, можно измерить глобальную и региональную массу миокарда (10).

В дополнение к функциональной оценке с использованием обычного контрастного изображения, имеются два других метода исследования сердечно-сосудистой системы с помощью МРТ: фазово-скоростное картирование и радиочастотное тегирование. Фазово-скоростное картирование аналогично доплеровской эхокар-

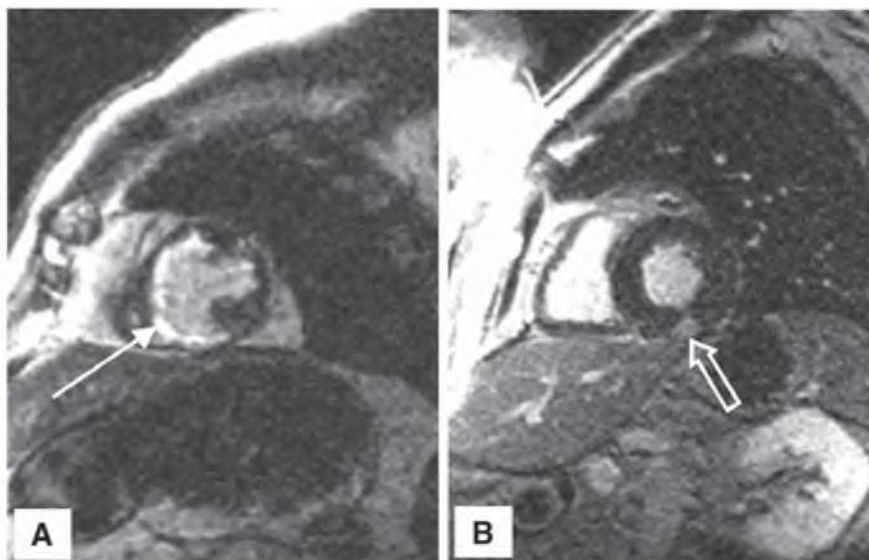
диографии. При фазово-скоростном картировании фаза каждого пикселя на МРТ изображении связана со скоростью вокселя. В отличие от доплеровской эхокардиографии, фаза не зависит от точного угла, и можно точно измерить все ее три размера (в типичных случаях — в пределах 7%). Фазово-скоростное картирование имеет множество применений, включая визуализацию кровотока, определение ударного объема и сердечного выброса на уровне аортального клапана, а также оценку дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок (рис. 5). Объем кровотока через шунт можно оценить, сравнивая кровотоки в аорте с кровотоком в легочной артерии. РЧ тегирование обеспечивает уникальную способность метода МРТ точно оценивать региональную функцию миокарда (11). Используя соответствующую последовательность импульсов перпендикулярного насыщающего диапазона, в момент зубца R ЭКГ на миокард можно нанести темные линии регулярным перекрестным способом. Поскольку эти линии движутся вместе с миокардом, можно визуализировать внутреннее движение, чтобы оценить истинную функцию, избегая конфаундинг-эффекта миокарда, движущегося через плоскость (12), или влияния отдаленного миокарда (эффект подтягивания). Кроме этого, можно отслеживать изменения дистанции между пересечениями РЧ решетчатых линий и рассчитывать региональное напряжение, индексы ротации и количество трансляций. В отличие от трекинга материальных маркеров, РЧ тегинг не препятствует и не влияет на динамику миокарда и является полностью неинвазивным. МРТ — наиболее надежный метод оценки функции правого и левого желудочков.

## Методики КТ

В большом количестве исследований описано использование КТЭЛ и МДКТ для оценки функции правого и левого желудочков. После внутривенного введения рентгенконтрастного средства на серии изображений получают четкую картину камер сердца с наличием контраста между стенкой желудочка и пулом крови в нем. С помощью этих изображений можно точно определить объемы правого и левого желудочков и фракцию выброса. Подобно МРТ, КТЭЛ обеспечивает возможность оценки функции сердца, включая объемы камер, фракцию выброса и массу миокарда. Естественно, что необходимо использовать рентгенконтрастное средство, чтобы очертить внутренние границы камер сердца. Можно генерировать изображения высокой разрешающей способности, позволяющие точно измерить региональную и глобальную функцию желудочка. Как и при МРТ, получают серию томограмм желудочка по короткой оси с толщиной менее 1 см. Эти срезы могут включать выборку из 10–20 или более изображений на протяжении сердечного цикла. Применяя модифицированное правило Симпсона, можно определить объем и массу желудочка. Исследования у лабораторных животных и у людей демонстрируют надежность определения объема и массы левого желудочка при помощи метода КТЭЛ. Подобные результаты недавно были получены при проведении МДКТ.

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Поскольку МРТ и МДКТ позволяют надежно оценить функцию обоих желудочков путем определения изменений объемов и толщины миокарда в систолу и диастолу, эти методы можно использовать для выявления региональных нарушений движения стенки (13). Применяя при МРТ контрастные агенты с гадолинием, можно визуализировать замедленное гиперусиление инфарктированного миокарда (рис. 6) (14, 15). В отличие от радионуклидных и эхокардиографических методик, это уникальный феномен для МРТ, и сегодня он является объектом интенсивных исследований.



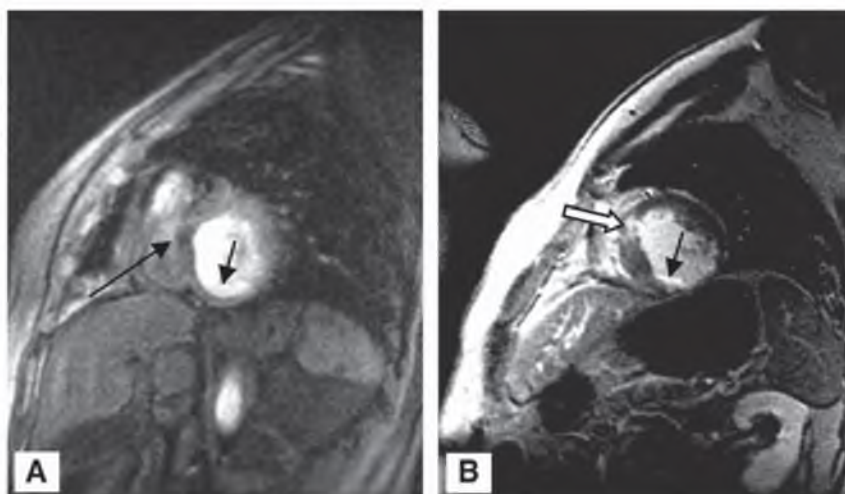
**Рис. 6.** Выполнена инфузия парамагнетического средства (гадолиния ДТРА), после 15-минутной задержки получено замедленное усиленное изображение. Видно накопление гадолиния (стрелки), свидетельствующее о распределении некротического миокарда. (А) Поражена большая зона. (В) У пациента с неоднозначными показателями тропонина I (7 нг/дл) поражена маленькая зона миокарда. Последнему пациенту выполнили катетеризацию сердца. Выявлена окклюзия дистальной маргинальной ветки левой огибающей артерии.

Ишемию миокарда можно диагностировать, сравнивая изображения сердца в покое с изображениями, полученными после стресса (сжимание кулаков, инфузия стрессорного агента, такого как добутамин, или даже более энергичная нагрузка с использованием специального оборудования) (16). Во время усиленных контрастом МРТ исследований перфузии можно выполнять инфузию коронарных вазодилаторов, таких как персантин или аденозин, чтобы продемонстрировать сниженное динамическое усиление на участках, снабжаемых стенозированными коронарными артериями (рис. 7) (17). Принципы подобны таковым для других методик визуализации, таких как стресс-радионуклидное или стресс-эхокардиографическое исследование (18, 19).

Используя кинопетлю, полученную при МРТ исследовании, можно выявить ухудшение сокращения миокарда левого желудочка при введении более высоких доз добутамина в сегментах, которые до этого сокращались нормально или почти нормально, если они снабжаются коронарной артерией со значительным стенозом. Жизнеспособность миокарда также можно оценить в плохо сокращающихся сегментах миокарда, используя стресс-МРТ с добутамином. При этом будет выявляться улучшение сократимости стенки при введении низких доз добутамина, но ухудшение сокращения тех же сегментов при введении более высоких доз, то есть при наличии жизнеспособного, но гипокинетического миокарда имеется двойная реакция.

КТ подходы к оценке перфузии миокарда используются для полуколичественной оценки уровней перфузии (20). Анализируя состояние миокарда в момент перфузии его контрастным агентом, можно рассчитать регионарный индекс перфузии. Для этого используют оценку относительной перфузии сегментов миокарда с помощью компьютерных программ.



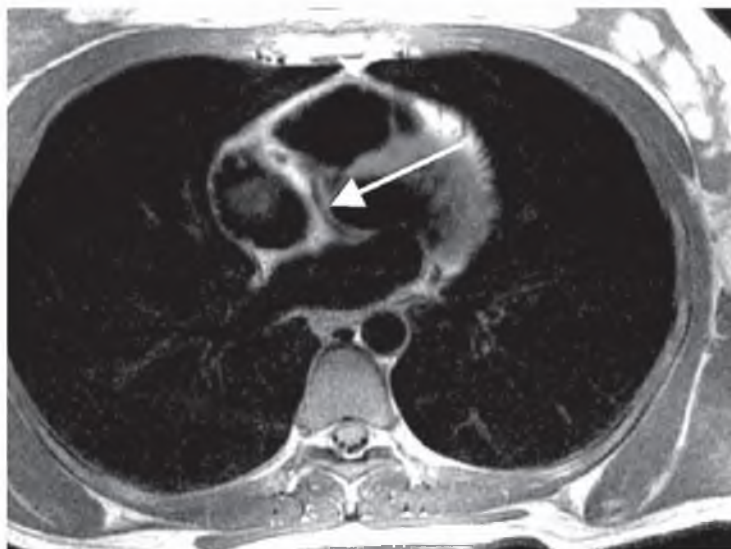


**Рис. 7.** (А) FSGRE изображение среза по короткой оси, демонстрирующее концепцию перфузии первого прохождения с использованием гадолиния. Большая стрелка указывает на фокальное гипоусиленное, практически трансмуральное повреждение в переднесептальной зоне, представляющее собой относительное отсутствие T1 эффекта гадолиния в плохо перфузированном миокарде (слабый сигнал), по сравнению с нормально перфузированным миокардом (более сильный сигнал). Маленькая стрелка указывает на небольшое эндокардиальное повреждение, которое не было замечено при радионуклидном изображении вследствие его толщины 1–2 мм, что значительно ниже разрешающей способности в 10–13 мм, которую позволяют получить радиоизотопные методики. (В) Уникальная способность МРТ при использовании данной методики — это относительно поздний эффект (5–20 мин), который обеспечивает контраст, чтобы выделить некротический (зарубцованный) миокард, на который указывает обведенная стрелка. Можно увидеть даже меньший эндокардиальный рубец (маленькая стрелка), который частично окружает нижнюю/нижнелатеральную стенку. Эта методика, которую называют «замедленное гиперусиление», сегодня является референтным стандартом для исследования жизнеспособности миокарда.

## Визуализация коронарных артерий

Визуализация коронарных артерий требуется во многих ситуациях. За последнее десятилетие отмечен существенный прогресс в решении этой задачи. Используя самое новое оборудование и методики МРТ, можно визуализировать проксимальные стволы и некоторые более дистальные сегменты коронарных артерий. Уже было продемонстрировано, что это более точный метод выявления аномалий коронарных артерий, чем рентгеновская ангиография (рис. 8). Необходимо большее количество исследований, чтобы определить роль МРТ визуализации коронарных артерий. Такие дополнения, как использование контрастного агента для пула крови, позволяют улучшить чувствительность и специфичность по сравнению с катетерной коронарной ангиографией. Несколько исследователей оценивали потенциал МРТ относительно характеристики артериальной бляшки. Клиническое определение нестабильности бляшек может стать вполне достижимым для этой разносторонней технологии.

На сегодняшний день МДКТ позволяет рутинно визуализировать нормальные коронарные артерии, используя 1, 32, 40 и с недавнего времени — 64 детектора срезов. Однако оптимальной является серийная детекция 16 и 32 срезов. Все еще сохраняется необходимость введения контраста. Кроме того, нужно применять  $\beta$ -блокатор для снижения ЧСС примерно до 60 в 1 мин. В то же время, улучшение

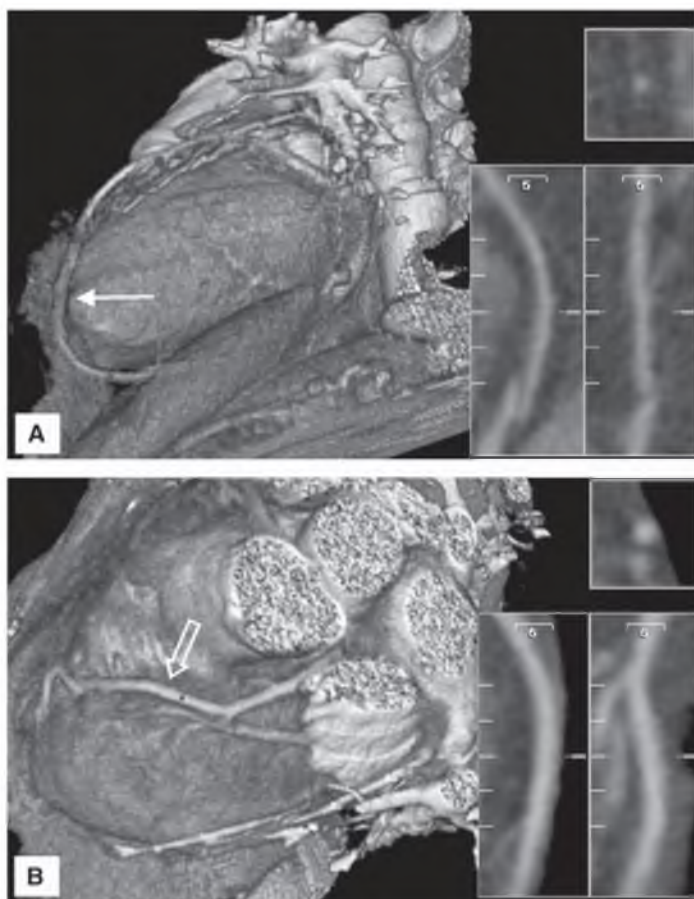


**Рис. 8.** 45-летнему пациенту, обратившемуся с жалобами на боль в грудной клетке, выполнили рентгеновскую коронарографию и выявили anomальную левую огибающую артерию, отходящую от правого коронарного синуса. Результаты катетеризации были сомнительными, учитывая вопрос траектории, в результате чего пациента направили на МРТ исследование. Это двойное инверсионное восстановительное изображение было получено в момент задержки дыхания без назначения контраста, оно четко демонстрирует доброкачественную природу этой аномалии. Сосуд идет сзади от корня аорты, что характерно для большинства, если не всех anomальных левых огибающих артерий.

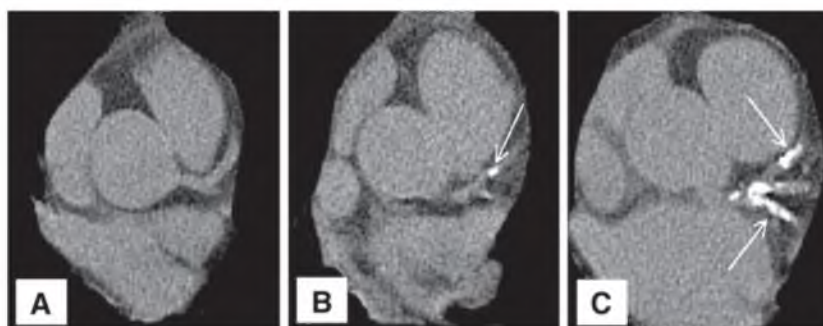
пространственной разрешающей способности обеспечивает возможность снижения дозы контраста (рис. 9В) (21).

### **Кальций в коронарных артериях**

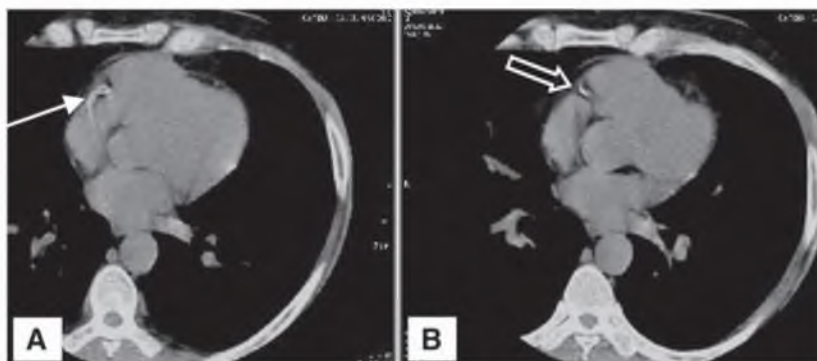
На сегодняшний день наиболее распространенным и уникальным применением КТ в кардиологии является определение кальцификации коронарных артерий как прямого доказательства наличия коронарного атеросклероза (22). При высокой скорости получения изображения с помощью КТЭЛ коронарные артерии практически «замораживаются» в пространстве, что позволяет точно оценить степень кальцификации (рис. 10). МДКТ также обеспечивает относительно быстрое получение изображения (доля секунды), но при получении изображения за 50–200 мс существует проблема «смазывающего» эффекта вследствие движения сердца, хотя она менее выражена при использовании систем с 16 или 32 срезами (рис. 11). Вследствие широкого распространения сканеров МДКТ, в отличие от сканеров КТЭЛ, важно отметить, что МДКТ обеспечивает показатель кальцификации коронарных артерий, сравнимый с таковым, полученным при использовании КТЭЛ. Противоречивым остается использование показателя кальцификации коронарных артерий как предиктора функционально значимой ИБС (23). Это четко указывает на наличие атеросклероза, но не на его физиологическую значимость. Сторонники применения КТЭЛ утверждают, что этот метод должен стать рутинным исследованием для оценки коронарного риска (24). Метаанализ свидетельствует, что показатель кальцификации коронарных артерий не превышает прогностической значимости результатов стресс-теста с ЭКГ или скрининга уровня холестерина, которые намного дешевле. Другие авторы



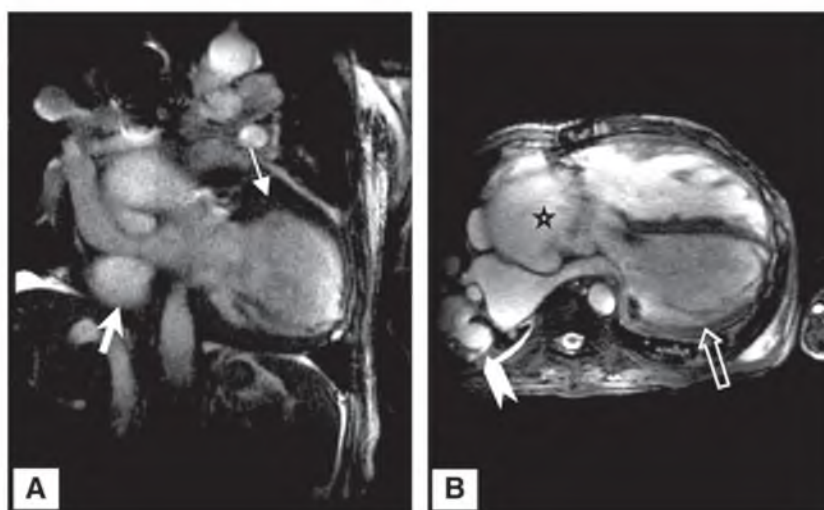
**Рис. 9.** Изображения, полученные при использовании МДКТ и обработанные таким образом, чтобы высветить левую переднюю нисходящую артерию и эпикард. (А) Дистальное изображение и (В) проксимальный срез. Вставленные картинки демонстрируют ортогональные изображения выделенных отделов.



**Рис. 10.** Примеры прогрессирующей кальцификации коронарных артерий (А–С), демонстрирующие усиление сигнала с увеличением количества внутрисосудистого кальция. Формальные баллы кальция можно получить с использованием алгоритма Agaston с изображений, на которых количественно оценивается сигнал от кальция. Хотя кальций является общепризнанным маркером атеросклероза, прямая связь между кальцием и прогнозом возникновения сердечно-сосудистых событий не так хорошо установлена. (С разрешения GE Imatron.)

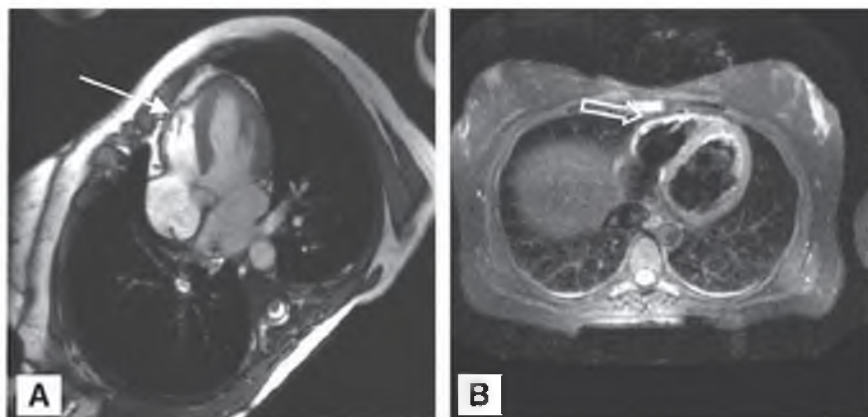


**Рис. 11.** Примеры низких уровней кальцификации коронарных артерий (А–В), которая визуализируется как усиление сигнала при увеличении количества внутрисосудистого кальция.



**Рис. 12.** 32-летняя женщина, поступившая в стационар через 25 лет после коррекции тетрады Фалло. (А) Левый желудочек был дилатирован (маленькая стрелка), имея размеры 100 на 53 мм, и имелась выраженная компрессия левого предсердия (большая стрелка). (В) Обратите внимание на увеличенные правый и левый желудочки (открытая стрелка), правое и левое предсердие, а также на небольшие аортобронхиолярные коммуникации, которые усиливали легочной кровотока (шеvron). Увеличенный корень аорты (звезда), вероятно, связан с поздней коррекцией и высоким системным кровотоком в раннем детстве вследствие перенаправления легочного кровотока. Дилатацию корня аорты и восходящей аорты объясняют плохой миграцией клеток неврального гребешка с их эластином и последующим формированием клеток-предшественников. У этой пациентки также имелось небольшое локализованное расслоение аорты (не показано).

предполагают, что разрыв бляшки, распространенная причина окклюзии коронарной артерии, связан с липидными компонентами бляшки (невидимыми для рентгеновских лучей), а не с количеством кальция. На сегодня ценность определения показателя кальцификации коронарных артерий с помощью КТЭЛ четко не установлена, и этот метод не заменил нынешних клинических методик, являясь при этом еще одним, хотя и дорогим, средством оценки риска. Такая позиция поддерживается Американской

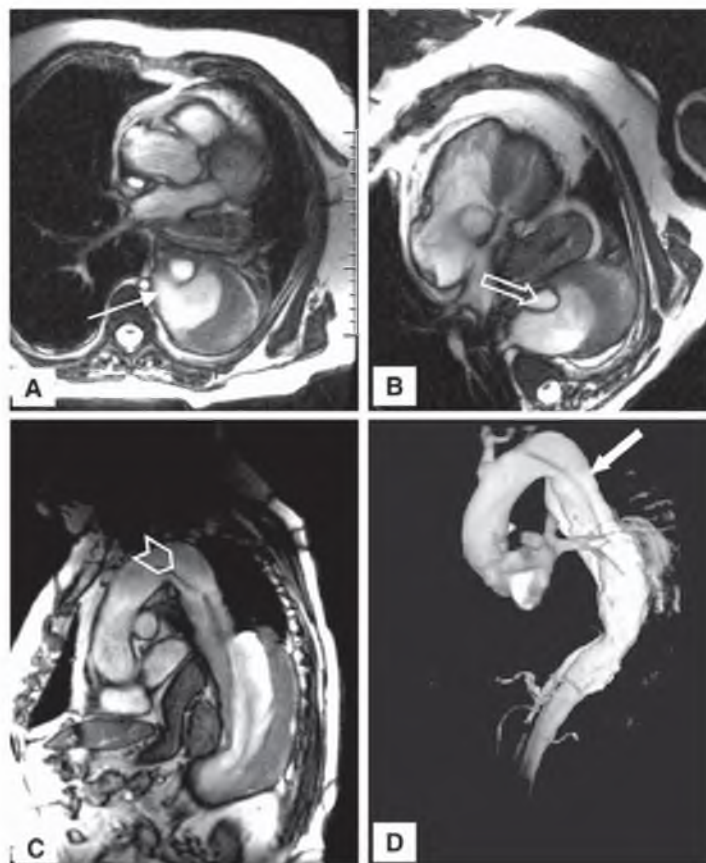


**Рис. 13.** 34-летняя женщина поступила с жалобами на несколько эпизодов синкопе или почти синкопе. Перед проведением инвазивного электрофизиологического исследования пациентке выполнили стратификацию риска с использованием МРТ. (А) Четырехкамерное изображение, где стрелка указывает на среднесистолическую асинергическую, тардикинетическую зону свободной стенки правого желудочка с истончением миокарда, что отвечает двум основным классификациям рабочей группы относительно диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка. Третьей классификации (из четырех) отвечает изображение (В), полученное при использовании тройной инверсионной восстановительной последовательности, которая является уникальной последовательностью для МРТ и использует свойство более быстрого ослабления сигнала от жира, по сравнению с протеином. Это T2 взвешенная визуализация позволяет оценить специфические характеристики ткани, что является еще одним важным свойством МРТ. Обратите внимание на едва различимое, но патогномичное доказательство наличия жира в пределах миокарда, локализация которого отвечает зоне асинергии. Сигнал от жира в ткани грудной железы подобный сигналу в пределах пораженной свободной стенки правого желудочка. Пациентка была направлена на участие в исследовании, спонсорируемое Национальным институтом здоровья, с вероятной имплантацией дефибриллятора, что является сегодняшним стандартом лечения этой патологии.

кардиологической ассоциацией (25). Чтобы оценить истинную роль этого метода, нужны дополнительные данные. Были описаны несколько подходов к коронарной ангиографии при помощи КТЭЛ и МДКТ. Хотя качество изображения впечатляет, имеется мало анатомических и физиологических данных в поддержку использования этих методов в современной клинической практике (26, 27). Также необходимы инъекция контрастного средства и применение  $\beta$ -блокатора. Кроме того, для МДКТ доза облучения минимум в три раза превышает дозу, получаемую пациентом при диагностической катетеризации.

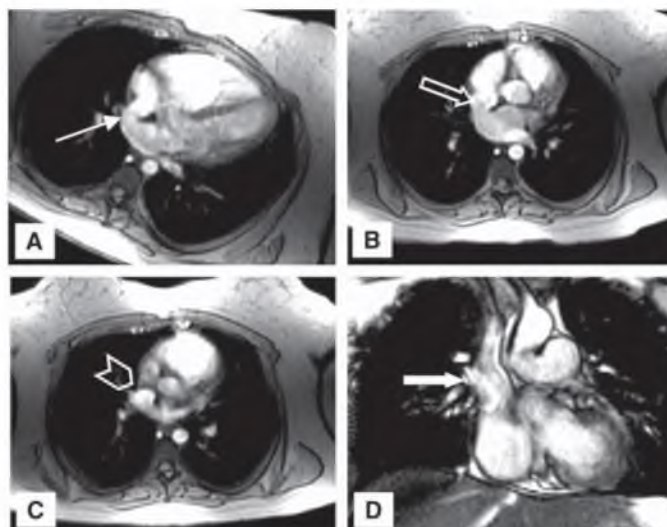
### **Кардиомиопатии**

При дилатационной кардиомиопатии и поздних стадиях поражения клапанов выявляется вовлечение в процесс левого и правого желудочков и гомогенное снижение сократимости стенок левого желудочка (рис. 12). МРТ дает возможность диагностировать гемохроматоз — инфильтративную кардиомиопатию, при которой в миокарде накапливается железо. Локализующееся в миокарде и печени железо генерирует характерный тип выпадения сигнала. Таким образом, печень и частично миокард демонстрируют очень слабый сигнал. При саркоидозе визуализируют гранулематозные инфильтраты, которые могут приводить к дисфункции желудочка, а также к локальному воспалению.



**Рис. 14.** Расслоение и тромб в ложном просвете. Представлены множественные изображения расслоения нисходящей аорты (тип В). (А) Аксиальный срез SSFP изображает кровоток в ложном просвете (стрелка). (В) Частично тромбированный ложный просвет виден справа (темный), а истинный просвет — слева (стрелка). (С) Визуализируется высокое начало лоскута отслоенной интимы в нисходящей аорте (шеvron). (D) Трехмерная поверхностная реконструкция MPT изображения, полученного на 22 секунде после введения гадолиния, демонстрирует лоскут интимы (стрелка указывает на ложный просвет). Обратите внимание на крошечный истинный просвет в абдоминальной аорте. Расслоение очень четко разделяет аорту таким образом, что один просвет снабжает правую почечную артерию, а ложный просвет перфузирует левую почечную артерию.

Одна из кардиомиопатий, которую можно четко охарактеризовать при МРТ исследовании, это аритмогенная дисплазия миокарда. При этом состоянии, ассоциированном с угрожающими жизни желудочковыми аритмиями, в процесс вовлечен правый желудочек с жировой инфильтрацией и истончением миокарда. Жировые инфильтраты проявляются ярким сигналом на спин-эхо МРТ изображениях с черной кровью (примерно у половины таких пациентов) и региональной дисфункцией стенки правого желудочка (у большинства таких пациентов) на изображениях градиент-эхо или SSFP. Кроме того, определяется обнуление сигнала на T2 взвешенных изображениях, что подтверждает наличие интрамиокардиальных депозитов жира (или трансформации) (рис. 13). Морфологию также можно охарактеризовать с помощью КТ изображений (28).



**Рис. 15.** 24-летняя женщина обратилась в клинику внутренних болезней для профилактического осмотра. При аускультации выявили шум и выполнили эхокардиографическое обследование. Отмечены нормальные размеры левого и правого желудочков, отсутствие внутрисердечных шунтов и атипичный цветной доплеровский сигнал в заднем отделе правого предсердия. Пациентку направили на МРТ исследование сердца. (А) Демонстрирует отсутствие заднего отдела межпредсердной перегородки и кровоток между двумя предсердиями. На (В) имеется «признак разорванного кольца» (стрелка), что свидетельствует о классическом дефекте типа *sinus venosum*, находящемся в месте соединения нижнего отдела верхней полой вены и верхнего отдела правого предсердия (ВПВ/ПП). Это менее распространенная форма дефекта межпредсердной перегородки, при которой обязательным является anomальное впадение верхней легочной вены. (С) Демонстрирует дефект в заднем отделе правого предсердия. (D) Демонстрирует anomальное впадение правой верхней легочной вены в место соединения ВПВ/ПП, подтверждающее на второй косой проекции присутствие врожденного дефекта. Выполнили фазовое картирование скорости, которое продемонстрировало отношение легочного кровотока к системному 1,7 и верхний лимит нормы для размера правого предсердия (115 мл), что свидетельствовало о гемодинамически значимом внутрисердечном шунте, при котором показано его закрытие. Закрытие дефекта было успешно проведено неинвазивным путем.



**Рис. 16.** Аортальная регургитация и аортальный стеноз. 65-летний мужчина с комбинированным пороком аортального клапана. (А) Центральная аортальная регургитация и (В) дефазирующая струя аортального стеноза. На изображении SSFP видны довольно утолщенные, кальцифицированные и ограниченно подвижные створки аортального клапана. С помощью картирования фазовой скорости (не показано) количественно определили средний и пиковый градиенты на аортальном клапане (соответственно 45 и 87 мм рт. ст.), что подтверждало диагноз тяжелого аортального стеноза и средней тяжести аортальной недостаточности. (С) Незначительная струя аортальной недостаточности у другого пациента с имплантированным протезом аорты (шеврон).

## **Визуализация аорты и периферических сосудов**

МРТ позволяет неинвазивно получить четкие изображения аорты, легочных артерий и вен, мозговых сосудов и артерий илеофemorальной системы. Рутинно можно достичь удовлетворительной визуализации веток, отходящих от основных артерий нижних конечностей. Поскольку сигнал может генерироваться вследствие движения крови, для многих МРТ исследований может не требоваться введения какого-либо контрастного средства. Контрастные средства для МРТ исследований имеют высокий профиль безопасности, и их без угрозы риска можно использовать у пациентов с почечной недостаточностью. Осмотическая нагрузка — меньше той, которая возникает при введении йодированных контрастных средств. МР ангиография, усиленная внутривенным контрастом, рутинно выполняется для исследования аорты, легочных сосудов, сонных артерий, почечных артерий и артерий нижней конечности. Однако, применяя специфические подходы, все эти исследования можно проводить без контраста.

МР ангиография аорты имеет эквивалентную чувствительность, но более высокую специфичность по сравнению с чреспищеводной эхокардиографией или усиленной контрастом КТ с множественными срезами для оценки аневризм и расслоения аорты. При расслоении аорты можно идентифицировать лоскуты интимы и место вхождения крови в канал, что позволяет идентифицировать истинный и ложный просветы, провести дифференциацию между кровотоком и тромбом в ложном просвете, и оценить вовлечение в процесс сосудистых веток (рис. 14). При использовании МРТ легко провести критическую черту между 1, 2 и 3 типами расслоения по DeBakey. Также можно легко идентифицировать врожденные аномалии аорты, а именно, коарктацию, прерывание дуги и транспозицию. Визуализация артериального кровоснабжения мозга, включая сонные и позвоночные артерии, стала рутинной в клинической практике и практически вытеснила рентгеновскую ангиографию.

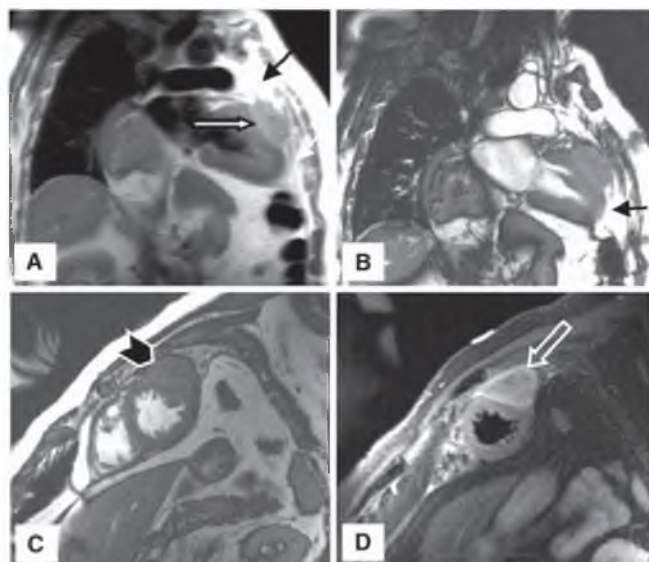
Грудной и абдоминальный отделы аорты можно легко оценить, используя МДКТ после болюсной инъекции рентгенконтрастного средства. Можно выявить и оценить аневризмы аорты и расслоение. Если нет возможности проведения МРТ для диагностической оценки, предпочтение отдадут МДКТ, КТЭЛ или трансэзофагеальной эхокардиографии. Подобно МРТ, методы КТ также полезны для визуализации лоскута интимы и определения степени вовлечения в процесс сосудистых веток. МРТ и КТ эффективны при дифференциации между аневризмой аорты с muralным тромбом и расслоением аорты с тромбом в ложном просвете.

Методы МДКТ и КТЭЛ использовали для визуализации почечных артерий при оценке гипертензивных пациентов, у которых имеется подозрение на стеноз почечной артерии. Используя типы контрастного усиления почки, можно определить почечные объемы (кортикальный и медуллярный). Высокоскоростная КТ обеспечивает возможность изучения почечного кровотока и экскреции. Можно также хорошо визуализировать ветки, отходящие от аорты, включая сонные и позвоночные артерии, трифуркацию, truncus celiacus, верхнюю и нижнюю мезентериальные артерии, безымянную артерию, систему илеофemorальных артерий и подколенные артерии. Но МРТ является предпочтительной методикой у большинства пациентов, особенно при наличии данных о нарушении функции почек.

## **Легочные артерии**

Эмболы в легочной артерии надежно идентифицируются с использованием МДКТ. Для этого требуется задержка вдоха с целью получения оптимального изо-



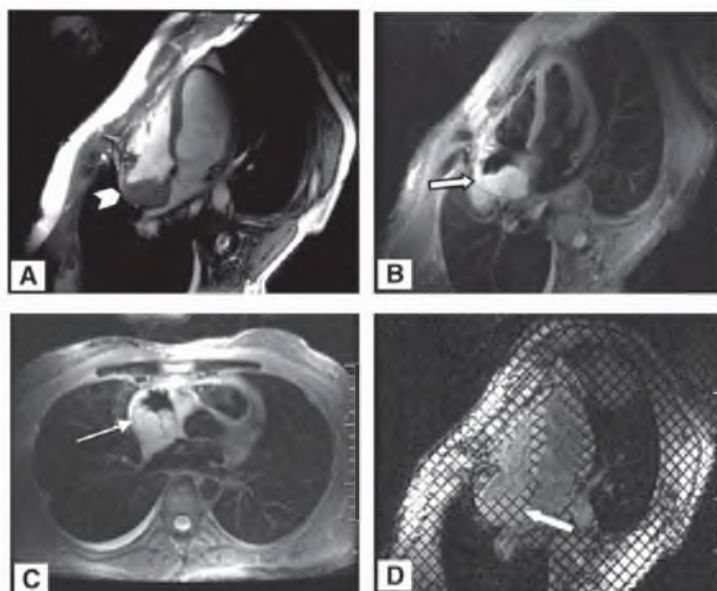


**Рис. 17.** 73-летнему мужчине, который несколько месяцев жаловался на прогрессирующий дискомфорт в грудной клетке, поставили диагноз мелкоклеточной карциномы и выполнили ее резекцию. Он обратился в клинику через 8 месяцев для повторного осмотра. На КТ изображении выявили образование, находящееся возле сердца, но не смогли определить наличие или отсутствие инвазии. (А) Демонстрирует большое овальное образование спереди (большая стрелка). Видно четкое нарушение целостности перикарда (маленькие стрелки А–В). (С) Изображение SSFP продемонстрировало потерю границы между образованием и перикардом и выявило пенетрацию через перикард. (D) Позднее усиление образования и стирание эпикарда левого желудочка. На МРТ изображениях продемонстрирована потеря целостности перикарда и нарушение границы эпикарда. На других изображениях (не показаны) четко видна инвазия в эпикард, включая тегированные изображения, продемонстрировавшие асинхронное движение опухоли с нарушением волокон эпикарда, что подтверждало отсутствие разделяющей хирургической плоскости. Сделан вывод, что пациенту не показано хирургическое вмешательство вследствие инвазии, сложности операции и риска хирургической резекции.

бражения легочных артерий, а для пациентов с возможной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) это очень сложная задача. Однако КТЭЛ не требует задержки дыхания. Были сообщения, что и МДКТ с задержкой вдоха, и КТЭЛ без задержки вдоха имеют чувствительность около 85% и специфичность около 90% в отобранной группе пациентов с промежуточной вероятностью ТЭЛА, определенной радионуклидным сканированием вентиляции-перфузии. Обычно оптимальной стратегией для диагностики ТЭЛА минимально инвазивным путем является комбинация сканирования вентиляции-перфузии с последующим выполнением КТ. Последняя, как и МРТ, представляет большую ценность для выявления аномалий и тромбоза в легочных венах. МРТ ограничительно использовалась для оценки пациентов с подозрением на ТЭЛА, хотя это идеальный метод диагностики легочной артериовенозной мальформации (рис. 15).

### **Заболевание клапанов**

С помощью МРТ можно продемонстрировать анатомию клапана, движение створок и кровотоков. Клапаны с регургитацией или стенозом выглядят на МРТ изображениях кинопетли с яркой кровью как зоны потери сигнала, что связано с



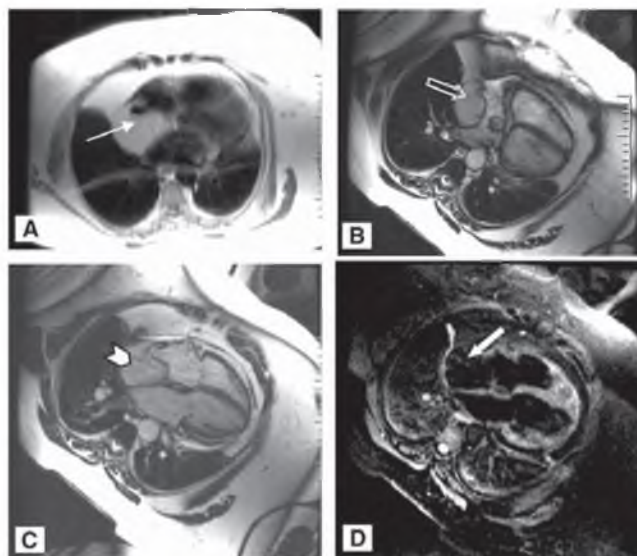
**Рис. 18.** 39-летнему мужчине, имевшему на протяжении нескольких месяцев жалобы на хронический кашель и сдавливание в верхнем отделе дыхательных путей, выполнена КТ, выявившая образование в средостении. Медиастиноскопия/биопсия выявила мелкоклеточную карциному, но ее проксимальность к структурам сердца была неясной. По данным МРТ визуализации отмечена инвазия опухоли через перикард и глубоко в полость правого предсердия (стрелки). (А) Изображение SSFP. (В) и (С) T2 взвешенные изображения, демонстрирующие внесердечное образование. (С) Многодольчатая структура инвазирующей опухоли. (D) РЧ тегирующее ткань изображение демонстрирует механические свойства опухоли и ее взаимоотношения с миокардом.

дефазированием спинов в пределах струи нарушенного кровотока (рис. 16). Клапаны с регургитацией можно оценивать, определяя размер зоны отсутствия сигнала, объем принимающей камеры, период, на протяжении которого персистирует отсутствие сигнала, а также размер и длительность персистенции зоны проксимальной конвергенции (то есть зоны, где происходит радиальная конвергенция крови в направлении отверстия клапана) (29).

Тяжесть поражения клапана также можно количественно оценить с помощью *фазового картирования скорости*. Это напоминает доплерэхокардиографию. Изображения фазовой скорости связаны со скоростью спинов, которые проходят через определенную плоскость. Фазовое картирование скорости может использоваться для количественной оценки объема кровотока и скорости кровотока. Стенотические повреждения клапанов часто характеризуются при визуализации фазовыми скоростями до 8 м/с или даже выше (то есть любая скорость, которая бывает при поражении клапана у человека). Применив модифицированный подход Бернулли, по измененным фазовым скоростям можно оценить градиент давления в мм рт. ст.:

$$\text{Градиент давления} = 4 \times \text{скорость}^2$$

Таким образом, МРТ можно использовать для оценки как стенотических клапанов, так и клапанов с регургитацией. Однако ее способность непосредственно визуализировать нормальную ткань клапана и ассоциированную патологию, например

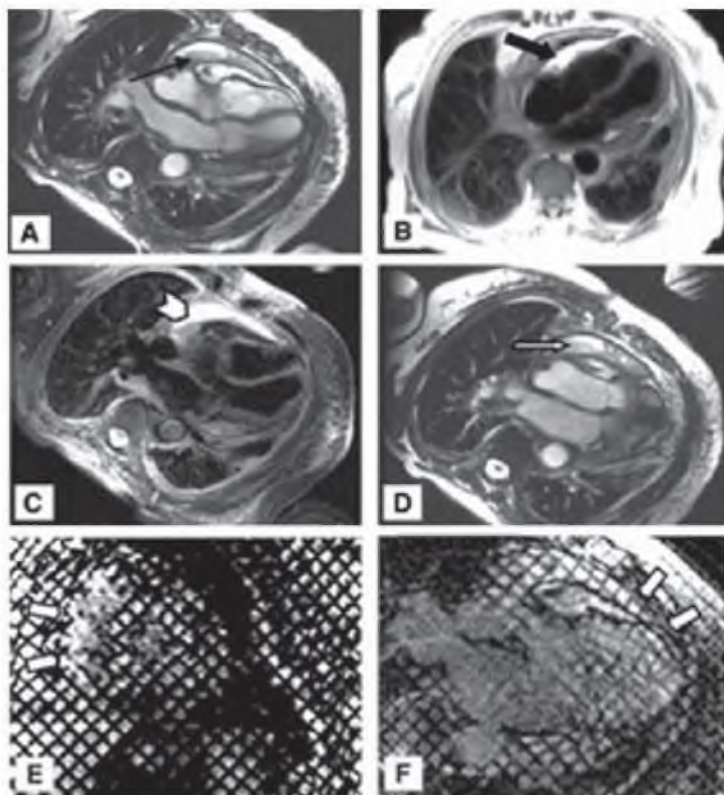


**Рис. 19.** 65-летняя женщина обратилась с жалобами на одышку и умеренный синдром верхней полой вены. При КТ выявили опухоль, вовлекающую правое предсердие, ее наличие было подтверждено при трансэзофагеальной ЭхоКГ. Для дальнейшей оценки пациентку направили на МРТ исследование. (А) и (В) Демонстрируют большое гомогенное образование, занимающее большой сегмент правого предсердия, а также значительную часть экстраперикардальной ткани, находящейся в переднем отделе средостения; все образование яркое при изображении спин-эхо (взвешенное по плотности протонов). (С) Последовательность SSFP выявила облитерацию заднего отдела правого предсердия. Не показана практически полная облитерация верхней полой вены. (D) Доброкачественность патологии у этой пациентки с ожирением подтверждена T2 взвешенным изображением, демонстрирующим однотипное обнуление ткани, что является диагностическим для большой жировой липомы. Обратите внимание на капсулу, окружающую образование, что является характерной чертой, позволяющей дифференцировать ее от липоматозной внутрипредсердной гипертрофии. Пациентке рекомендовали диету и физическую нагрузку для снижения веса как промежуточное решение, позволяющее воздержаться от хирургической резекции этой доброкачественной липомы, но имеющей «злокачественные» черты распространения.

эндокардит, хотя и улучшается постоянно, но все еще ограничена по сравнению с эхокардиографией. В то же время, можно получить качественные изображения двухстворчатого или трехстворчатого аортального клапана.

### **Образования в сердце**

Совершенно ясно, что такие внутрисердечные образования, как миксома предсердия, а также внутрипредсердные и внутривентрикулярные тромбы можно выявлять и оценивать с помощью МРТ, КТЭЛ и МДКТ. Показано, что внутривентрикулярные тромбы регистрируют с большей чувствительностью и специфичностью при проведении МРТ, чем при трансэзофагеальной эхокардиографии. Фактически можно оценивать любую опухоль, находящуюся в сердце или которая ухудшает функцию предсердий или желудочков. К сожалению, рабдомиомы и фибромы невозможно отличить от миокарда при КТ, поскольку их плотность эквивалентна плотности миокарда. В этом случае может быть полезным дифференциальное динамическое контрастное усиление. Однако, вследствие своей чувствительности к T1 и T2 параметрам, МРТ часто помогает дифференцировать опухоль от ткани миокарда (рис. 17–21).

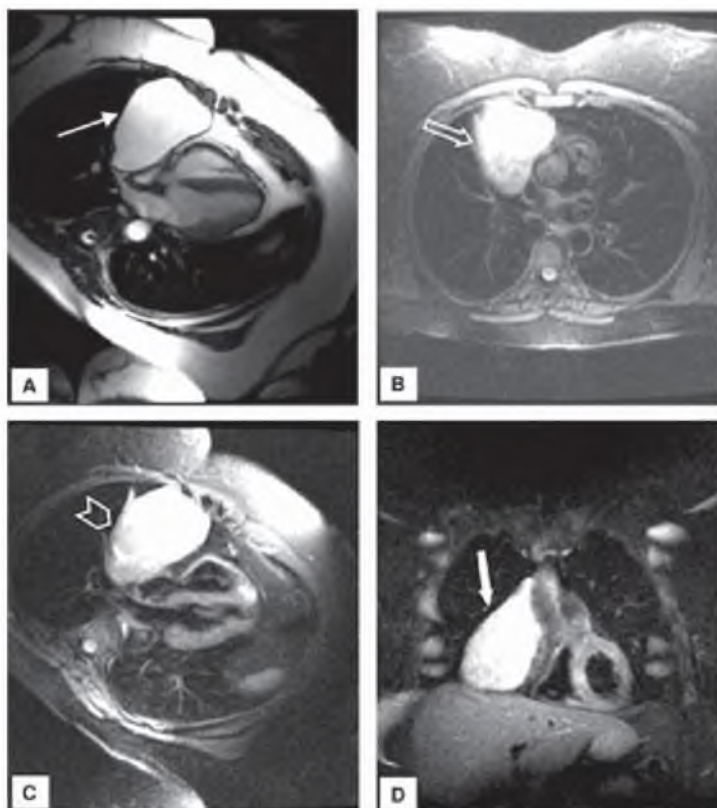


**Рис. 20.** Диагностика рестриктивной кардиомиопатии. (А) Демонстрирует выпот в перикард, который, если посмотреть на изображения В–D, целесообразно описать как выпотно-констриктивный перикардит, учитывая наличие фибринозных тяжей и плотно прикрепляющейся фиброзной ткани, перемешивающейся с выпотом. Радиочастотное тегирование ткани (Е, F) демонстрирует слипание между висцеральным и париетальным перикардом, на что указывает отсутствие скольжения и деформации тег-линий. Это свидетельствует о констриктивной анатомии и физиологии, что и было подтверждено на операции.

### **Заболевания перикарда**

Метод МРТ позволяет легко визуализировать, измерить и охарактеризовать (то есть отличить трансудат от экссудата) перикардиальный выпот. Проблема дифференциации между констриктивным перикардитом и рестриктивной кардиомиопатией существенно облегчается при использовании методов МРТ, поскольку перикард можно регистрировать и измерить его толщину (см. рис. 20) (30). Сращение между висцеральным и париетальным перикардом, эквивалент хирургической визуализации сращений, можно регистрировать, применяя РЧ тегирование ткани. В нормальных условиях толщина перикарда не должна превышать 3 мм. Рестриктивный тип наполнения левого желудочка выявляют с помощью волюметрического анализа при МРТ, либо используя фазовое картирование скорости.

Перикард визуализируют с помощью технологий КТ в виде линии, имеющей толщину от 1 до 2 мм, окруженной радиоплотностью, похожей на плотность миокарда. Как и при МРТ, утолщение перикарда можно легко визуализировать с помощью МДКТ и КТЭЛ, хотя контраст между перикардом и миокардом лучше виден на МРТ.



**Рис. 21.** За 45-летней женщиной наблюдали на протяжении нескольких лет с помощью КТ и чреспищеводной ЭхоКГ по поводу этого правостороннего гомогенного, четко очерченного и инкапсулированного образования. (А) На T1 изображении выявлены характеристики яркого сигнала, а на (В) T2 изображении — отсутствие обнуления, что свидетельствует о кистозной природе образования (С и D). Обратите внимание на (С и D) соответствующее обнуление эпикардиального жира, находящегося рядом с образованием (шеврон). Характеристики ткани, а также анатомическое положение делают это образование патогномичным для кисты перикарда — большой, но, тем не менее, доброкачественной.

Хотя заболевания перикарда вначале должны оцениваться с помощью двухмерной эхокардиографии и доплерографии, методы МРТ и КТ полезны для всесторонней оценки пациентов с возможным заболеванием перикарда. Несомненно, что КТ — это оптимальный метод выявления кальцификации перикарда.

### БУДУЩИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

Мы еще далеко не исчерпали потенциал методов МРТ относительно диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Как уже отмечено, сегодня можно получить довольно качественные изображения проксимальных отделов коронарных артерий. Сейчас проводится значительная работа с целью получения изображений миокардиальной перфузии. С этой целью используют болюсную инъекцию гадолиния хелата в покое и при стрессе, вызванном введением вазодилататоров, таких как персантин или аденозин. Эта методика уже обеспечила точность, подобную таковой при использовании радиофармпрепаратов Таллия-201 и Технеция-99м сеста-

миби или подобных препаратов, меченных Технецием. МРТ оценка перфузии при введении гадолиния также имеет большое значение в идентификации миокардита или перикардита и является сегодня референтным стандартом для оценки жизнеспособности миокарда. Еще одно уникальное применение метода состоит в оценке энергетического метаболизма миокарда при использовании МР спектроскопии. МР спектроскопия позволяет проводить оценку биохимических особенностей миокарда путем генерирования спектра от протонов или ядер фосфора. Фосфорная спектроскопия демонстрирует относительные концентрации двух высокоэнергетических фосфатов — АТФ и ФКр. Относительное снижение ФКр по сравнению с АТФ может свидетельствовать об ишемии миокарда. С развитием методик контрастных МРТ исследований (таких как внутрисосудистое контрастирование), появлением новых МРТ трейсеров (таких как наночастицы) и потенциальным использованием систем с более мощным магнитным полем (например, 3 тесла) появятся новые возможности применения МРТ в будущем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методики МРТ и КТ (табл.) существуют в кардиологической клинической практике с начала 1980-х годов. За эти годы достигнут большой прогресс. МРТ оказалась более разносторонней благодаря разнообразным механизмам контрастирования, тогда как КТ опирается лишь на ослабление рентгеновских лучей. Однако обе методики имеют существенную клиническую пользу, и их часто используют для решения сходных задач диагностики. В случае, если клиника имеет лишь МРТ или КТ, их можно проводить в качестве первичного диагностического исследования. В последнее десятилетие достигнут прогресс в применении обеих методик. Они имеют в будущем большую перспективу в сфере визуализации сердечно-сосудистой системы благодаря увеличению скорости получения изображения, улучшению разрешающей способности и диагностической точности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pohost GM, O'Rourke RA, eds. Basic Principles of Magnetic Resonance. Principles and Practice of Cardiovascular Imaging. Little, Brown Boston, 1990.
2. Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. *Clin Imaging* 2002;26:106–111.
3. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002;106:2026–2034.
4. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation* 2003;107:917–922.
5. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, et al. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:423–424.
6. Cranney GB, Lotan CS, Dean L, et al. Left ventricular volume measurements using cardiac axis nuclear magnetic imaging: validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation* 1990;52:154–163.
7. Dell'Italia LI, Blackwell GC, Pearce WI, Pohost GM. Assessment of ventricular volumes using cine magnetic resonance in the intact dog. A comparison of measurement methods. *Invest Radiol* 1994;2:162–166.
8. Benjelloun H, Cranney GB, Kirk KA, et al. Interstudy reproducibility of biplane cine nuclear magnetic resonance measurements of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991;67:1413–1419.
9. Nagel E, Schneider U, Schalla S, et al. Magnetic resonance real-time imaging for the evaluation of left ventricular function. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:7–14.
10. Bottini PB, Can AA, Prisant LM, et al. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995;8:221–228.
11. Young AA, Kramer CM, Ferrari VA, et al. Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:854–867.
12. Marcus JT, Gotte LW, DeWaal LK, et al. The influence of through-plane motion on left ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging: implications for image acquisition and analysis. *J Cardiol Magn Reson* 1999;1:1–6.
13. Fujita N, Duerinckx AJ, Higgins CB. Variation in left ventricular wall stress with cine magnetic resonance imaging: normal subjects versus dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993;125(5 Pt. 1):1337–1344.
14. Wu E, Judd RM, Vargas JD, et al. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21–28.
15. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–1453.

16. van Ruge FP, van der Wall EE, Spanjersberg SJ, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation* 1994;90:127–138.
17. Chiu CW, So NMC, Lam WWM, et al. Combined first-pass perfusion and viability study at mr imaging in patients with non-st segment- elevation acute coronary syndromes: feasibility study. *Radiology* 2003;226:717–722.
18. Baer FM, Voth E, Theissen P, et al. Gradient-echo magnetic resonance imaging during incremental dobutamine infusion for the localization of coronary artery stenoses. *Eur Heart J* 1994;15:218–225.
19. Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman AE, et al. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Quart* 1994;10:249–286.
20. Schmermund A, Beli MR, Lerman LO, et al. Quantitative evaluation of regional myocardial perfusion using fast x-ray computed tomography. *Herz* 1997;22:29–39.
21. Kopp AF, Schroeder S, Kuettnner A, et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multi-detector-row computed tomography. *Eur Heart J* 2002;23:1714–1725.
22. Schmermund A, Bailey KR, Rumberger JA, et al. An algorithm for noninvasive identification of angiographic three-vessel and/or left main coronary artery disease in symptomatic patients on the basis of cardiac risk and electron-beam computed tomographic calcium scores. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:444–452.
23. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972–1978.
24. Woo P, Mao S, Wang S, Detrano RC. Left ventricular size determined by electron beam computed tomography predicts significant coronary artery disease and events. *Am J Cardiol* 1997;79:1236–1238.
25. O'Rourke RA, Brungate BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–340.
26. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clinic Proc* 1999;74:243–252.
27. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 1999;99:2633–2638.
28. Budoff MI, Shavelle DM, Lamont DH, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1173–1178.
29. Fujita N, Chazoulliers AE, Hartalia JJ. Quantification of mitral regurgitation by velocity encoding cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:951–952.
30. Friedrich MG, Strohm O, Schuiz-Menger I, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802–1509.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high risk adults. *Circulation* 1999;99(20):2633–2638.
- O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–340.
- Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;328:828–832.
- Martin ET, Fuisz AR, Pohost GM. Imaging cardiac structure and pump function. *Cardiol Clin* 1998;16:135–160.
- Pohost GM, O'Rourke RA. *Basic Principles of Magnetic Resonance. Principles and Practice of Cardiovascular Imaging.* Little, Brown, Boston, 1990.
- Forder JR, Pohost GM. Cardiovascular nuclear magnetic resonance: basic and clinical applications. *J Clin Invest* 2003; 111:1630–1639.
- Pohost GM, Hung L, Doyle M. Clinical use of cardiovascular magnetic resonance; special review, clinician update. *Circulation* 2003;108:647–653.
- Manning WJ, Pennell DJ. *Cardiovascular Magnetic Resonance.* Churchill Livingstone, New York, 2002.
- Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG, Reiser MF. *Multislice CT Cardiac Imaging.* Springer-Verlag, Berlin, 2002.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	— аденозинтрифосфат
КТ	— компьютерная томография
МДКТ	— мультidetекторная компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
РЧ	— радиочастотный
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ФКр	— фосфокреатин
ЧСС	— частота сердечных сокращений





*Jonathan E. E. Fisher, MD u Martin E. Goldman, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

В этом разделе мы предлагаем логичный подход к выбору разнообразных методов получения изображения сердца. При оценке сердечных заболеваний чаще всего применяются рентгенография органов грудной клетки (ОГК), ангиография сердца, радиоизотопная визуализация, эхокардиография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Электрокардиография и электрофизиологическое исследование, хотя играют очень важную роль при оценке электрических нарушений в сердце, технически не являются визуализационными методиками. Алгоритм принятия решения требует наличия базисных знаний о самих методиках визуализации, включая показания и противопоказания к их применению. Эти методики были описаны в предыдущих разделах. Однако наиболее важно, чтобы лечащий врач формулировал четкий клинический вопрос, который и поможет в выборе оптимальной методики визуализации. Большинство кардиологических клинических сценариев могут рассматриваться в отношении структуры, функции или их сочетания.

### ***Ишемическая болезнь сердца***

Поэтапный подход к визуализации при ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС) синдромах зависит от того, какие патофизиологические процессы отражают симптомы — хронические или острые, а также от того, подозревается или уже подтвержден диагноз ИБС.

Методики визуализации при ИБС позволяют непосредственно получить изображение коронарных артерий, либо с их помощью проводится непрямая оценка коронарных стенозов. Она базируется на выводах, сделанных при оценке перфузии миокарда в покое и при стрессе и/либо из оценки функции участков миокарда, снабжаемых стенозированной артерией. Состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и его фракция выброса (ФВ) являются ключевыми компонентами при оценке пациентов с предполагаемой или подтвержденной ИБС. Алгоритмы принятия клинических решений при лечении ИБС, особенно в ее хронической фазе, часто базируются на величине такого показателя, как ФВЛЖ. Поэтому идеальный метод визуализации при ИБС должен также обеспечивать точную оценку ФВЛЖ. Визуализация миокардиальной перфузии с помощью ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) и проведение стресс-эхокардиографии позволяют одновременно выполнить точную неинвазивную оценку коронарных стенозов и ФВЛЖ.

### ***Сдвиг парадигмы***

Раньше непосредственная визуализация коронарных артерий фокусировалась исключительно на определении стенозов просвета артерий больше чем 50–70% — так называемых стенозов, «лимитирующих кровотоков». Считалось, что эти

атеросклеротические повреждения являются наиболее важными факторами, приводящими к острому инфаркту миокарда и его последствиям. Однако в последние годы произошёл критический сдвиг парадигмы. Возможно, спровоцированные воспалительным процессом, большинство острых коронарных синдромов возникают вследствие разрыва нестенозирующих мягких, перегруженных липидами бляшек, а не являются следствием наличия фиброкальцифицированных стенозирующих атеросклеротических бляшек. Эти мягкие бляшки высокого риска, если они не лимитируют кровоток, невозможно выявить при использовании традиционных методов визуализации при ИБС, а именно рентгеновской коронарной ангиографии, радиоизотопной визуализации миокардиальной перфузии и стресс-эхокардиографии, которые базируются либо на непосредственной визуализации стенозированного бляшкой просвета коронарной артерии, либо на гемодинамических последствиях такого сужения. Для оценки «глобального бремени атеросклеротических бляшек» и тяжести атеросклеротического заболевания, развивающегося вследствие наличия нестенозирующих бляшек высокого риска, предложены другие методики, включая измерение сывороточных маркеров воспаления (например С-реактивного белка), реактивности плечевой артерии, толщины интимы-медии сонной артерии (ТИМ), индекса давления лодыжка-плечо (ИДЛП), а также характеристику ткани атеросклеротических бляшек с помощью МРТ сердца. Окончательная польза этих более новых методов диагностики атеросклероза будет оцениваться в зависимости от их способности обеспечивать дополнительную информацию для стратификации риска, помимо той, которую дают существующие методы стандартной клинической оценки риска (например Фремингемский балл риска).

Таким образом, клиницист, обследующий пациента с подозрением на ИБС, должен четко осознавать, в чем состоит клинический вопрос: «Есть ли у моего пациента лимитирующие кровоток стенозы, которые могут быть причиной симптомов?», или: «Имеется ли у моего пациента риск возникновения острого ИМ вследствие наличия у него нестенозирующих, изобилующих липидами бляшек, склонных к разрыву?». Эти два вопроса не являются взаимоисключающими. В идеале методика визуализации должна отвечать на оба вопроса, поскольку при остром вмешательстве на одной или нескольких стенотических бляшках без вмешательства могут остаться другие потенциальные атеросклеротические стенозы высокого риска.

### *Хроническая ИБС*

#### **ПОДОЗРЕВАЕМАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ИБС**

Предполагать наличие хронического атеросклеротического заболевания можно, если у пациента имеются симптомы (например боль в грудной клетке и/или одышка при нагрузке) или множественные традиционные факторы риска ИБС при отсутствии симптомов. В случае наличия симптомов поиск ограничивающих кровоток стенозов коронарных артерий начинают с анамнеза и физического обследования, а также записи ЭКГ в 12 отведениях. Особое внимание уделяется поиску наличия или отсутствия патологических зубцов Q или отклонений сегмента ST.

Согласно теореме Байеса (Bayes<sup>1</sup>), степень подозрения клинициста до проведения теста относительно наличия или отсутствия заболевания будет определять вероятность наличия заболевания после проведения теста, и на эту вероятность также будет влиять соотношение результата теста и чувствительности и специфичности этого теста. Таким образом, у пациентов с вероятностью наличия ИБС до проведения теста, находящейся на двух краях спектра вероятностей, то есть низкой (например,

0–20%) или высокой (80–100%), нет уверенности, что какой-либо метод визуализации сердца существенно дополнит клиническое подозрение или приведет к окончательному диагнозу. Поэтому, если на основании особенностей пациента клиническое подозрение относительно наличия обструктивной ИБС слабое, проведение дополнительных методов обследования, за исключением анамнеза, физического обследования и ЭКГ, оправдано редко. И наоборот, у пациента со множественными типичными факторами риска ИБС и анамнезом типичной стенокардии благоразумно и эффективно непосредственно перейти к «золотому стандарту» при ИБС — коронарной ангиографии.

Самым большим вызовом клиницисту зачастую является алгоритм оценки пациентов, находящихся в категории промежуточной вероятности. Врач должен решить: или сначала выполнять стандартный стресс-тест на тредмиле с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях, или сразу перейти к визуализации с использованием радиоизотопного перфузионного исследования, или выполнить стресс-эхокардиографию. Коронарная КТ и МРТ способны обеспечить оценку точных деталей коронарной анатомии, хотя эти методы дорогие и не информативны относительно функционального статуса пациента, который является наиболее важной клинической информацией.

Поскольку выявление ишемии миокарда с помощью тредмил стресс-теста с ЭКГ базируется на нечувствительном феномене отклонений сегмента ST на поверхностной ЭКГ, применение этого метода нужно рассматривать у пациентов с низкой вероятностью ИБС до проведения теста с целью оценки их функциональной способности или прояснения атипичных симптомов. Относительно часто встречаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты теста. Однако у пациента с высокой вероятностью наличия ИБС вследствие индуцированной нагрузкой боли в грудной клетке или одышки тредмил стресс-тест с ЭКГ может воспроизвести симптомы и оценить общую функциональную способность больного, а также в комплексе с диагностическими изменениями ЭКГ определить порог возникновения стенокардии.

При промежуточной или высокой промежуточной степени подозрения о наличии ИБС для диагностики обструктивного поражения коронарных артерий необходимо выполнить точный тест. Наиболее часто применяются два метода не прямой оценки: визуализация миокардиальной перфузии, обеспечивающая информацию об относительном коронарном кровотоке, базируясь на региональном захвате миокардом меченного изотопом препарата для оценки перфузии, а также стресс-эхокардиография, требующая индукции ишемии миокарда с последующим возникновением региональной систолической дисфункции ЛЖ, на основании чего делаются выводы о наличии и локализации обструкции коронарных артерий.

### **Радиоизотопная визуализация перфузии и стресс-эхокардиография**

Существуют некоторые фундаментальные принципы, помогающие принять решение, какой метод выполнить — радиоизотопную визуализацию перфузии или стресс-эхокардиографию, а также определиться, должны ли эти тесты проводиться в комбинации с нагрузочным либо фармакологическим «стрессом» (с добутамином) или со стимулированием фармакологической вазодилатации (с аденозином или персантином).

Как обычно, любой пациент, способный выполнить тест на тредмиле, должен подвергаться стресс-тесту с нагрузкой, в типичных случаях с использованием протокола по Брюсу или модифицированного протокола по Брюсу. Нагрузочные тесты обеспечивают важную прогностическую информацию, непосредственно связанную с функциональной способностью пациента. Разработаны адекватно подтвержденные

Таблица 1

**Основанный на риске подход к пациентам с подозреваемой ИБС на основе изучения перфузии миокарда с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби при выполнении ЭКГ-синхронизированной SPECT или стресс-эхокардиографии (1)**

Нормальные результаты: очень низкий риск внезапной смерти, низкий риск ИМ
Успокоить пациента
Модификация факторов риска
Незначительно патологические результаты: низкий риск внезапной смерти, промежуточный риск ИМ
Антиангинальная терапия
Агрессивная модификация факторов риска
Катетеризация, если симптомы рефрактерны к терапии
Умеренно или выражено патологические результаты: промежуточный или высокий риск внезапной смерти или ИМ
Катетеризация сердца
Модификация факторов риска

номограммы и критерии (например балл тредмил-теста по Дюку), помогающие клиницисту точно предсказать последующую сердечную заболеваемость и смертность. В определенных ситуациях может быть выполнен стресс-тест на велоэргометре, а не на тредмиле.

Если оценить изменения сегмента ST на ЭКГ в 12 отведениях на предмет ишемии невозможно (например, вследствие гипертрофии ЛЖ, блокады левой ножки пучка Гиса, искусственного водителя ритма, терапии дигоксином или гормональной терапии) и они не могут служить критерием прекращения нагрузки, предпочтение отдается фармакологическому стресс-тесту с истинной визуализацией перфузии миокарда.

Для пациентов, не способных выполнять нагрузку, показан фармакологический стресс с добутамином или фармакологической вазодилатацией с аденозином или персантином. При выполнении радиоизотопной визуализации перфузии предпочтение отдается аденозину или персантину, за исключением пациентов с бронхоспастическим заболеванием, нарушением проводимости через атриовентрикулярный узел или после приема кофеина, или метилксантин-содержащих препаратов (например теofilлина) в пределах 4–6 ч до проведения теста. В указанных ситуациях отдается предпочтение добутамину.

Решение о выборе конкретного метода — стресс-эхокардиографии или радиоизотопной визуализации перфузии — принимается, прежде всего, исходя из опыта персонала, выполняющего конкретную методику. Хотя и стресс-эхокардиография, и радиоизотопная визуализация требуют знаний и опыта при интерпретации, получение качественного эхокардиографического изображения при стрессе является технически более сложным.

Среди радиофармпрепаратов обычно используются — Таллий ( $^{201}\text{Tl}$ ) и  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби.  $^{201}\text{Tl}$  имеет относительно длительный период полужизни и быструю экстракцию во всем организме, соответствующую сердечному выбросу. Этот изотоп характеризуется большим захватом в миокарде и печени и более медленным вымыванием, чем  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби (см. табл. 1).

## Компьютерная томография и МРТ

Сегодня проводятся исследования с получением неинвазивной визуализации хронических атероматозных бляшек, имеющих риск разрыва, но не являющихся гемодинамически значимыми. В основном применяются МРТ и КТ. Использование визуализации коронарных артерий и особенно эндотелия ограничивалось артефактами, возникающими вследствие движений пациента, его дыхания и движения

**Таблица 2**  
**Сравнение разных диагностических тестов**  
**относительно точности диагностики ИБС (1)**

<i>Тест</i>	<i>Диагн.</i>	<i>Прогн.</i>	<i>Дост.</i>	<i>Функция</i>	<i>Время</i>	<i>Стоимость</i>
ТПФН ЭКГ	+	+	+++	–	30 мин	+
Стресс-ЭхоКГ	++	++	++	–	30–60 мин	++
Стресс-ВПМ	++	+++	++	++	2–4 ч	+++
КТЭЛ	+	+/-	+	+/-	15 мин	++++
ПЭТ	+++	++	+/-	++	1–2 ч	++++

*Диагн.* — для диагностических целей; *Прогн.* — обеспечивает прогностическую информацию; *Дост.* — доступность; ТПФН ЭКГ — ЭКГ тест переносимости физической нагрузки; ВПМ — визуализация перфузии миокарда; КТЭЛ — компьютерная томография с электронным лучом; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография.

сердца. Современные методики синхронизации, более быстрые последовательно-сти получения изображения в сочетании с задержкой дыхания позволяют в нескольких академических учреждениях выполнять оценку морфологии коронарных бляшек с помощью КТ и МРТ. Однако эти методики еще не готовы для широкого клинического применения.

Показано, что определение отложения кальция в коронарных артериях с помощью либо ЭКГ-синхронизированной КТ с электронным лучом, либо спиральной КТ коррелирует с риском будущих ишемических событий. По сравнению с аутопсией, обе методики визуализации точно определяют наличие кальция в коронарных артериях (2–4).

Ограничения обеих методик включают высокую стоимость (более 1 млн долларов на один сканер), экспозицию радиации (<200 мР, или примерно 10–15 стандартных рентгенографий ОГК) (5), высокую частоту случайных находок в грудной клетке или полости живота (до 50% у пожилых пациентов) (6) и существенную вариабельность (от 10 до 50%) (7–9).

И наконец, хотя КТ с электронным лучом полезна для дальнейшей стратификации риска у пациентов из категории промежуточного риска по клиническим критериям, ее использование не станет рутинным, пока не будет доказано оптимальное соотношение затраты/эффективность для этого метода и его преимущества, по сравнению с существующими методами стратификации риска (9).

На стадии исследований находится визуализация с целью характеристики бляшки и ткани. В типичных случаях для этого используется комбинация МРТ сердца и КТ коронарных артерий. Однако, чтобы определение морфологии бляшки стало клинически полезным, сначала нужно доказать пользу целевых вмешательств на бессимптомных бляшках высокого риска. Вероятно, к этому времени будет разработана балльная система оценки «уязвимости бляшек». В ней будут учтены параметры, определяющие стабильность бляшки, такие как толщина фиброзной шапки, размер некротического ядра и степень инфильтрации макрофагами (9). После этого, учитывая глобальный балл уязвимости бляшек, можно будет определять степень риска и соответствующий подход к лечению (см. табл. 2).

### **Подтвержденная хроническая ИБС**

Если в результате проведенного тестирования у пациентов выявлен коронарный атеросклероз, следует избрать дальнейший метод получения изображения. Выбор базируется на нескольких специфических принципах и зависит от изменения симптомов пациента (например, ухудшения стенокардии, одышки или функциональной способности) или необходимости принятия решения относительно возможной чрескожной или хирургической коронарной реваскуляризации. Не рекомендуется рутин-

**Таблица 3**  
**Рекомендации относительно использования радионуклидных методик**  
**для оценки жизнеспособности миокарда (11)**

Показание	Тест	Класс	Уровень доказательства
1. Предсказание улучшения региональной и глобальной функции ЛЖ после реваскуляризации	Стресс/перераспределение/повторная инъекция с таллием-201	I	B
	Визуализация в покое и при перераспределении	I	B
	Перфузия плюс ПЭТ-визуализация с ФДГ	I	B
	Визуализация с сестамиби в покое	I	B
	Визуализация с сестамиби при синхронизированной SPECT	IIa	B
	Поздняя визуализация перераспределения с таллием-201 (после стресса)	IIb	B
2. Предсказание улучшения симптомов сердечной недостаточности после реваскуляризации	Добутиновая РНА	IIb	C
	РНА после нагрузки	IIb	C
	РНА после приема нитроглицерина	IIb	C
	Перфузия плюс ПЭТ-визуализация с ФДГ	IIb	B
3. Предсказание улучшения выживания после реваскуляризации	Визуализация с таллием-201 (покой/перераспределение и стресс/перераспределение/повторная инъекция)	I	B
	Перфузия плюс ПЭТ-визуализация с ФДГ	I	B

ФДГ — фтордезоксиглюкоза; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; РНА — радионуклидная ангиография; SPECT — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

ное проведение МРТ или стресс-эхокардиографии у пациентов без симптомов при отсутствии свидетельств ухудшения функции ЛЖ. Это вызвано тем, что не имеется данных, которые свидетельствовали бы о необходимости проведения коронарной реваскуляризации у бессимптомного пациента с нормальной систолической функцией ЛЖ. Таким образом, результаты тестирования не изменяют подхода к ведению больных; способность снижать смертность в этой группе пациентов доказана лишь для медикаментозной терапии, направленной на уменьшение сердечно-сосудистого риска и потребности миокарда в кислороде, а также для средств «вторичной профилактики».

Информации о степени распространенности и тяжести обструктивного поражения коронарных артерий иногда недостаточно. Если имеются очевидные рубцовые изменения или региональная дисфункция миокарда, врач стремится оценить, сможет ли ранее поврежденный сегмент либо инфарктированный миокард возобновить свою функцию при восстановлении или улучшении кровотока к этому сегменту. Определение такого «жизнеспособного миокарда» в пределах гипокинетических или akinетических сегментов может убедить врача, что коронарная реваскуляризация с целью облегчения симптомов или снижения смертности (в случае многососудистого поражения со сниженной систолической функцией ЛЖ) оправдана, даже если проведенный ранее стресс-тест не смог выявить обратимых дефектов перфузии.

«Золотым стандартом» для определения жизнеспособности миокарда сейчас является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Жизнеспособными считаются зоны гипокинетического или akinетического миокарда с нарушенным захватом радиофармпрепарата, но демонстрирующие метаболическую активность (например захват глюкозы, меченной радиоизотопом). Вследствие высокой стоимости и ограниченного наличия оборудования ПЭТ, для определения жизнеспособности чаще

используется SPECT с Таллием-201. В отличие от Технеция-99m, который экстрагируется на своем пути через коронарное сосудистое русло и фиксируется на месте в митохондриях миокарда, Таллий-201 быстро перераспределяется ко всем сегментам перфузированного миокарда и, таким образом, способен проникать в зоны очевидного рубца и захватываться там любыми жизнеспособными кардиомиоцитами. Поэтому при определении жизнеспособности миокарда предпочтение отдается радиофармпрепаратам на основе Таллия, а не Технеция. Также доказана эффективность добутаминаевой стресс-эхокардиографии в определении зон жизнеспособного миокарда. При ее выполнении наблюдается феномен «двухфазной» реакции: гипоплии акинетические сегменты миокарда, систолическая функция которых усиливается при назначении низких доз добутамина, отличаются от рубцовой ткани, которая не реагирует на добутамин. Были разработаны и МРТ-протоколы с использованием гадолиния, позволяющие точно определить жизнеспособность миокарда, но они не получили широкого использования для принятия клинических решений (10).

Сравнивать различные методы довольно сложно, поскольку они имеют разные конечные точки; добутаминаевая эхокардиография использует в качестве конечной точки движение стенки, тогда как с помощью методик, базирующихся на визуализации перфузии, выявляется остаточный кровоток. Таким образом, жизнеспособный миокард, определенный с помощью ПЭТ или SPECT, может и не восстановить свою функцию, если количество оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов было недостаточным для этого (см. табл. 3).

Для обобщения показаний используется классификация ACC/AHA:

- Класс I:** Состояния, для которых имеются доказательства и/или общее согласие, что данная процедура или лечение являются полезными и эффективными.
- Класс II:** Состояния, для которых имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений относительно полезности/эффективности процедуры или лечения.
- Класс IIa:** Весомость доказательств/мнений свидетельствует о полезности/эффективности.
- Класс IIb:** Полезность/эффективность не столь хорошо установлена доказательствами/мнениями.
- Класс III:** Состояния, для которых имеются доказательства и/или общее согласие, что данная процедура или лечение не являются полезными/эффективными, а в некоторых случаях могут быть вредными.

Уровень доказательств для индивидуального класса показаний определяется таким образом:

- A:** Данные, полученные во многих рандомизированных клинических исследованиях.
- B:** Данные, полученные в одном рандомизированном исследовании или в нерандомизированных исследованиях.
- C:** Согласованное мнение экспертов.

### ***Острые коронарные синдромы***

Острые коронарные синдромы (ОКС) — нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST и без нее в типичных случаях возникают вследствие разрыва изобилующей липидами бляшки в коронарной артерии. Степень ишемии миокарда и некроза определяется балансом между нарушенным снабжением оксигенированной крови (а именно, степенью внутрикоронарного тромбоза, наличием коллатеральных сосудов, ишемического прекондиционирования) и

потребностью миокарда в оксигенированной крови (особенно зависящей от частоты сердечных сокращений, артериального давления, стеночного стресса и системной оксигенации).

### **ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ ОКС**

Острые коронарные синдромы должны описываться как подозреваемые или подтвержденные. Диагноз ОКС не является окончательным до получения убедительных доказательств ишемии миокарда или его некроза. Такими доказательствами в типичных случаях являются либо повышенный уровень сывороточного маркера миокардиального некроза (например МВ-КФК или тропонина), либо документирование новой или ухудшающейся окклюзии коронарной артерии. Отсутствие типичных ЭКГ-изменений, характерных для ишемии, или серологического доказательства повреждения миокарда не обязательно исключает диагноз ОКС. Именно по этой причине после рутинных начальных этапов обследования проводится более сложное тестирование, если клиническое подозрение относительно ОКС остается высоким.

В случаях подозрения на ОКС внимание фокусируется на стратификации риска с целью классифицировать пациентов в группы низкого, промежуточного и высокого риска. Одним из наиболее популярных алгоритмов стратификации риска является градация риска по TIMI из 7 баллов (12). При так называемом агрессивном подходе к пациентам с ОКС высокого промежуточного или высокого риска начинают соответствующую медикаментозную терапию и пациента транспортируют в катетеризационную лабораторию для выполнения коронарографии с возможным чрескожным или, при необходимости, хирургическим вмешательством.

Однако, если имеются достаточные относительные противопоказания к катетеризации сердца или если пациент относится к категории промежуточного или низкого риска по клиническим критериям либо по градации TIMI, проводят определенную неинвазивную непрямую оценку миокардиальной перфузии, чтобы помочь клиницисту предсказать вероятность возникновения последующих сердечных событий и определить лечение.

Имеется очень мало доказательств относительно безопасности ранней пробы с нагрузкой или фармакологического стресс-теста с добутамином у пациентов с нестабильной стенокардией (13, 14). В обновленных рекомендациях ACC/AHA 2002 года по использованию стресс-тестов показания класса I для проведения стресс-теста на тредмиле имеют пациенты с низкой степенью риска по клиническим признакам через 8–12 ч после поступления в стационар или пациенты с промежуточным риском через 2–3 дня после поступления в стационар. Стресс-тест целесообразно выполнять при отсутствии каких-либо признаков наличия активной ишемии (например изменений ЭКГ или сывороточных маркеров) или сердечной недостаточности (15).

В то же время, многочисленные исследования подтвердили безопасность и полезность назначения фармакологического вазодилатора одновременно с визуализацией миокардиальной перфузии при ОКС. Эта доказанная безопасность обусловлена тем, что вазодилаторы не индуцируют ишемию, а просто усиливают существующую гетерогенность коронарного кровотока (см. табл. 4).

### **ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ ОКС**

После того, как клинический анамнез, физикальное обследование, ЭКГ и сывороточные маркеры подтвердили диагноз ОКС, дополнительное тестирование проясняет распространенность и тяжесть атеросклероза.



**Таблица 4**  
**Рекомендации по использованию визуализационных методик в отделениях неотложной помощи при подозрении на ОКС**

<i>Показание</i>	<i>Тест</i>	<i>Класс</i>	<i>Уровень доказательства</i>
1. Оценка миокардиального риска у пациентов с вероятным ОКС с недиагностическими данными ЭКГ и исходными сывороточными маркерами и ферментами, если таковые имеются	ВПМ в покое	I	A
2. Диагностика ИБС у пациентов с возможным ОКС, имеющих боль в грудной клетке, но недиагностическую ЭКГ и негативные сывороточные маркеры и ферменты или нормальные данные сканирования в покое	Визуализация перфузии миокарда в покое или при стрессе в тот же день	I	B
3. Рутинная визуализация у пациентов с ишемией /некрозом миокарда, которые уже документированы клинически, на основе ЭКГ и/или сывороточных маркеров или ферментов	ВПМ в покое	III	C

ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ВПМ — визуализация перфузии миокарда.

В обновленных рекомендациях ACC/AHA 2002 года отмечена вероятная польза ранней инвазивной стратегии, предусматривающей агрессивную антитромбоцитарную, антитромботическую терапию и катетеризацию сердца с перспективой чрескожной или хирургической реваскуляризации при наличии показаний у любого пациента с нестабильной стенокардией или острым ИМ без элевации сегмента ST с индикаторами высокой степени риска. Таковыми являются рецидивирующая ишемия или боль в грудной клетке, повышенные уровни тропонина T или I, депрессия сегмента ST, застойная сердечная недостаточность (ЗСН), предполагаемая новая митральная регургитация, результаты неинвазивного тестирования, свидетельствующие о высоком риске, ФВЛЖ меньше 40%, гемодинамическая нестабильность, продолжительная желудочковая тахикардия или операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе (16). Пациенты, не имеющие какого-либо из этих признаков высокого риска, могут получать лечение с применением более консервативного подхода, с концентрацией внимания на дальнейшую стратификацию риска.

### **Визуализация при острых осложнениях ОКС**

Для оценки осложнений, возникающих при острых ишемических событиях (таких как ишемическая митральная регургитация, застойная сердечная недостаточность, дефект межжелудочковой перегородки, перикардиальный выпот), эхокардиография является методом выбора. Она сразу обеспечивает информацию о функции и структуре клапанов, миокарда и перикарда. Кроме этого, целенаправленное доплеровское исследование обеспечивает обширную гемодинамическую информацию, включая непрямую оценку конечно-диастолического давления в правом предсердии, правом желудочке, легочной артерии, левом предсердии и левом желудочке. Скорость проведения и точность двухмерной эхокардиографии и доплерографии обусловили в большинстве случаев вспомогательную и подтверждающую роль левожелудочковой ангиографии и катетеризации правых отделов сердца. Трансторакальная и, при необходимости, трансэзофагеальная эхокардиография вытеснили другие методики визуализации, позволяющие оценивать структуру сердца (такие

как МРТ, КТ, радионуклидная ангиография), при оценке острых осложнений ИМ. Это связано с портативностью ЭхоКГ, точностью, большим объемом получаемой информации и относительно низкой стоимостью.

## **КЛАПАННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА**

Методом выбора для диагностики и наблюдения в динамике при клапанных заболеваниях сердца и врожденных структурных заболеваниях (таких как дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, открытый артериальный проток) является трансторакальная эхокардиография (ТТЭ). Если необходимо получить изображения более высокой разрешающей способности или металлические клапанные протезы либо телосложение пациента не позволяют адекватно визуализировать внутрисердечные структуры, намного лучшую визуализацию часто обеспечивает трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ). ТЭЭ часто выполняется во время хирургического вмешательства на клапанах, помогая хирургу проводить операцию. Комбинация одномерной (М-способ), двухмерной, доплеровской эхокардиографии и цветного картирования кровотока обеспечивает фактически всю необходимую информацию для принятия окончательного клинического решения относительно медикаментозного лечения, времени выполнения и целесообразности чрескожного или хирургического вмешательства при клапанных заболеваниях. В тех случаях (приблизительно 10–15% всех эхокардиографических исследований), когда телосложение пациента или ткань грудной железы не позволяют интерпретировать ультразвуковые изображения, улучшить качество эхокардиографического исследования можно с помощью внутривенных эхоконтрастных средств (газодержащие микросферы, оболочка которых состоит из альбумина, липидов или полимера). Катетеризация сердца, включающая катетеризацию правых отделов сердца и левожелудочковую ангиографию, позволяет провести точную визуальную полуколичественную оценку регургитации на клапанах и точно измерить клапанные градиенты в случае клапанных стенозов. Если имеются врожденные заболевания сердца, внутрисердечные шунты можно визуализировать с помощью цветного картирования кровотока либо применения внутривенного контраста. Точную количественную оценку шунтов обеспечивают стандартные доплеровские методики.

В случаях, когда данные эхокардиографии или катетеризации правых отделов сердца субоптимальные или противоречивые, важную вспомогательную роль при оценке комплексного заболевания клапанов играет МРТ визуализация сердца. Чувствительные к кровотоку методики МРТ обеспечивают полезную информацию о патофизиологии клапанов. Вероятно, они являются наиболее точным методом оценки систолической функции желудочков (10). При оценке комплексных врожденных заболеваний сердца МРТ помогает четко определить внесердечные кондуиты и типы внутрисердечного кровотока, а также выполнить трехмерную реконструкцию анатомии сердца (17). Радиоизотопные исследования, такие как ангиография первого прохождения, позволяют провести точную количественную оценку внутрисердечных шунтов при врожденных заболеваниях сердца (18).

За последние годы разработаны портативные переносные ультразвуковые аппараты. Они стали полезным дополнением к физикальному обследованию в случаях подозрения на заболевание клапанов. Перспективному широкому применению имеет так называемый «эхо-стетоскоп». Следует учитывать его портативность, легкость использования и способность немедленно обеспечивать критически важную информацию о структуре и функции миокарда и клапанов в том месте, где

это необходимо — в офисе, отделении неотложной помощи или на выезде. Трехмерная эхокардиография обеспечивает картину анатомии сердца, по качеству сопереключающую с МРТ, но она пока не относится к рутинным клиническим методам исследования.

### **Инфекционный эндокардит**

Разумный выбор либо трансторакальной, либо трансэзофагеальной эхокардиографии позволит в большинстве случаев подтвердить диагноз инфекционного эндокардита и принять решение относительно медикаментозного или хирургического лечения (19). В дополнение к выявлению и определению локализации вегетаций, эхокардиография позволяет легко выявить любые осложнения эндокардита, включая клапанную регургитацию, разрыв хорды, перфорацию створок, абсцесс и формирование фистулы. Трансторакальная эхокардиография является довольно грубым скрининговым методом при диагностике эндокардита, поскольку ее разрешающая способность не всегда позволяет дифференцировать утолщенные или избыточные клапаны и вегетации. Кроме случаев, когда степень клинического подозрения низкая или при ТЭЭ клапаны выглядят «безукоризненными», для исключения наличия эндокардита и его осложнений методом выбора должна быть ТЭЭ. Кроме этого, при подозреваемом эндокардите необходимо визуализировать внутрисердечные приспособления и внутривенные катетеры. В случаях с промежуточной или высокой степенью клинического подозрения более эффективным относительно затрат подходом является выполнение с самого начала ТЭЭ.

### **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА**

При подозреваемом заболевании перикарда по данным анамнеза (типичная перикардальная боль в грудной клетке), физического обследования (парадоксальный пульс, шум трения перикарда, ослабленные тоны сердца, признак Кулсмауля), ЭКГ (диффузная элевация сегмента ST, напоминающая перикардит, электрическая альтернация, позволяющая заподозрить большое скопление жидкости в перикарде) или рентгенологической картины (увеличение силуэта сердца) оправдана дополнительная визуализация перикарда.

Начальным методом выбора является трансторакальная эхокардиография. Она позволяет выявить и оценить количество жидкости в перикарде, если таковая имеется, а также определить утолщение перикарда или узловатость, которые могут свидетельствовать о воспалении, инфекции или метастатическом процессе. Эхокардиографическим признаком, который больше всего свидетельствует в пользу тампонады сердца, является выявление более 25% вариабельности кровотока через клапан при вдохе. Разместив пробный объем импульсного доплера на уровне аортального клапана или в выносящем тракте ЛЖ, определяют изменения ударного объема, обусловленные влиянием акта дыхания на наполнение желудочков. Другой, менее чувствительный и специфичный признак, — это ранний диастолический коллапс стенки правого желудочка или правого предсердия.

Констрикция характеризуется утолщением перикарда, возможной кальцификацией и респираторными колебаниями размеров желудочков, которые легко определить в M-режиме и при двухмерной эхокардиографии. Hatle и соавт. (20) дифференцировали констриктивный перикардит от рестриктивной кардиомиопатии. Для оценки зависимых от дыхания изменений скоростей кровотока через митральный и трикуспидальный клапаны, присутствующих при констриктивном перикардите, но не рестриктивной кардиомиопатии, использовался импульсный доплер. Тканевой

доплер также позволяет дифференцировать эти два состояния.

Неизбежным вторым шагом в случаях подозрения на рестрикцию или констрикцию является непосредственное измерение давления в правых отделах сердца с помощью катетера Сван-Ганза. Дополнительную информацию обеспечивают КТ и МРТ. Она включает, соответственно, определение кальцификации перикарда и точное измерение его толщины (21, 22).

При наличии большого количества жидкости в перикарде чрескожное дренирование часто выполняется под эхокардиографическим контролем в катетеризационной лаборатории. При этом используются «контрастные пузырьки», генерированные повторной инъекцией аспирированной жидкости для подтверждения локализации иглы/катетера в полости перикарда.

## **КАРДИОМИОПАТИИ И ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ**

Ключевые клинические вопросы, на которые нужно ответить в случаях кардиомиопатии, касаются этиологии и тяжести заболевания. Эхокардиография не только позволяет установить диагноз дилатационной, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии, но также может обеспечить ключи к специфической этиологии. Хотя окончательным методом дифференциальной диагностики между рестриктивной кардиомиопатией и констриктивным перикардитом, а также другими причинами сердечной недостаточности является эндомикардиальная биопсия, эхокардиография представляет собой визуализационный метод выбора (23). Важными этиологии к установлению диагноза могут быть патологические типы утолщения стенок желудочка (например гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), мышечные дистрофии), необычная экзогенность миокарда (например амилоидоз, ГКМП) и наличие узлов (например саркоидоз). В случаях, когда данные эхокардиографии субоптимальные или неполные, МРТ также позволяет точно оценить систолическую функцию левого и правого желудочка и состояние ткани при кардиомиопатии. Точную количественную оценку функции левого и правого желудочков также обеспечивает радионуклидная ангиография (MUGA). При ее использовании точность оценки ФВ обусловлена проведением волюметрических измерений на основе реальной плотности фотонов, исходящих из полости желудочка во время диастолы и систолы, а не предполагаемой геометрической формы желудочка (как при эхокардиографии), или с помощью методики определения краев эндокарда (как при стандартной синхронизированной по ЭКГ SPECT-визуализации) (23).

Однако вследствие помех, возникающих при перекрытии другими камерами или определенном положении межжелудочковой перегородки, радионуклидная визуализация при первом прохождении позволяет различать желудочки лучше, чем стандартная радионуклидная ангиография.

### ***Дисфункция правого желудочка***

Оценка морфологии и систолической функции правого желудочка при использовании стандартной эхокардиографии усложнена вследствие его неправильной геометрии. Однако использование контрастных средств и трехмерной эхокардиографии улучшило эхокардиографическую оценку размера и функции ПЖ. Для точной оценки структуры и функции правого желудочка (25), важную информацию могут предоставить МРТ и КТ (26), хотя использование этих методов ограничено высокой стоимостью и недостаточным наличием их в клиниках.

### **Диастолическая дисфункция**

До 40% пациентов, поступающих с одышкой и симптомами ЗСН, могут иметь нормальную систолическую функцию ЛЖ. В случаях подозрения на диастолическую дисфункцию используются те же методики, что и для диагностики и характеристики степени нарушения расслабления желудочков при рестриктивных кардиомиопатиях. Последние в типичных случаях характеризуются нормальными размерами левого и правого желудочков, а также нормальной функцией клапанов при использовании М-способа и двухмерной эхокардиографии. Эти признаки помогают исключить диагноз гипертрофической кардиомиопатии и заболевание клапанов сердца. Предсердия, легочные вены, нижняя полая вена и печеночные вены в типичных случаях дилатированы вследствие повышенного давления наполнения (27).

Для определения диастолической податливости ЛЖ используются четыре доплеровских метода: оценка соотношения скоростей E/A трансмитрального потока, кровотока в легочных венах, визуализации с использованием тканевого доплера и визуализации напряжения. Недавно для характеристики рестриктивного типа диастолического наполнения (и диастолической дисфункции) стали рекомендовать визуализацию движения митрального кольца с помощью тканевого доплера, поскольку этот метод относительно независим от состояний преднагрузки. О повышении давления наполнения ЛЖ (то есть давления в левом предсердии) делают вывод, когда E' (скорость при тканевой доплерографии митрального кольца в период ранней диастолы) составляет менее 8 см/с, а соотношение E (скорости раннего трансмитрального кровотока) / E' составляет более 15 (28). Предложено большое количество и других эхокардиографических критериев для стратификации тяжести диастолической дисфункции.

MPT индексы диастолической функции подтверждены путем сравнения с эхокардиографическими доплеровскими критериями (29).

### **ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ**

Любая методика визуализации, используемая в случаях подозрения на острое расслоение аорты, должна быть быстро доступной и легко выполнимой, а также достаточно чувствительной, чтобы избежать ложноотрицательных результатов теста при этом угрожающем жизни состоянии. Для выполнения адекватной оценки врач должен определить место разрыва интимы, антеградное или ретроградное распространение расслоения, вовлечение в процесс коронарных артерий, а также наличие или отсутствие аортальной регургитации, перикардального выпота или гемоперикарда. Хотя диагноз расслоения проксимального отдела восходящей аорты можно иногда установить с помощью трансторакальной эхокардиографии, методом выбора у нестабильного пациента является трансэзофагеальная эхокардиография. В то же время, MPT визуализация имеет более высокую чувствительность и специфичность, у стабильного пациента она является методом выбора (если доступна).

Основное ограничение трансэзофагеальной ЭхоКГ — наличие «слепого пятна». В этом случае акустическое затенение, обусловленное размещением между датчиком и аортой трахеей, не позволяет визуализировать часть проксимального отдела дуги аорты. Кроме того, трансэзофагеальная эхокардиография не обеспечивает адекватной визуализации аорты ниже уровня диафрагмы. При КТ возможны ложноположительные результаты вследствие наличия кальцинированных атеросклеротических бляшек, различимых с помощью MPT и ТЭЭ. Интрамуральную гематому диагностируют с помощью всех трех методов. Случаи аневризмы аорты

**Таблица 5**  
**Относительная польза методов визуализации миокарда**  
**при специфических сердечных заболеваниях**

Заболевание	Рентгенография	ЭхоКГ	Ангиокардиография	Радиоизотопное изображение	КТ	МРТ
ИБС	+	+++	++++	+++	++	++
Клапанное	+	++++	++++	+	++	+++
Врожденное	++	++++	++++	++	++	+++
Травматическое	++	++++	+++	++	++	+++
Миопатия	+	++++	+++	++	+++	+++
Перикардальное	++	++++	++	0	+++	++++
Эндокардит	+	++++	++	0	++	+++
Новообразования миокарда	0	++++	+++	+	++++	++++

Модифицировано из источника 42.

отслеживаются в динамике любым из этих трех методов, их выбор зависит от их доступности, локального опыта использования и стоимости. При подозрении на аортит методы КТ и МРТ обеспечивают визуализацию всей аорты. С их помощью можно создавать трехмерные изображения, и они позволяют характеризовать морфологию стенки аорты. Диагностический метод выбора зависит от локального опыта, доступности оборудования, а также стабильности пациента.

### ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Раньше первым диагностическим тестом выбора при установлении диагноза у пациентов с подозрением на тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) было сканирование вентиляции/перфузии (V/Q). Однако в 73% всех выполненных сканирований (V/Q) полученные данные не позволяют четко установить диагноз. Кроме того, есть существенная вариабельность между интерпретацией разными врачами данных сканирования. Все эти факты привели к разработке обновленного диагностического алгоритма (30–32).

«Золотым стандартом» диагностики ТЭЛА является рентгеновская ангиография легочной артерии. Однако ее роль поставлена под вопрос из-за присущих этому инвазивному тесту рисков (таких как сосудистые осложнения и контрастная нефропатия), а также существенной вариабельности оценки данных исследований между разными врачами (45–66%) относительно диагностики субсегментарных эмболов (33, 34).

Для диагностики ТЭЛА D-димерный тест ELISA высокочувствительный, но не специфичный (35–38). Поэтому он помогает лишь исключить диагноз ТЭЛА при получении отрицательных результатов.

Трансторакальная и/или трансэзофагеальная эхокардиография используются для быстрого определения дилатации правого желудочка и его сниженной систолической функции и даже позволяют выявить большой седловидный тромб или эмболы *in situ* в проксимальных отделах легочной артерии.

Мультидетекторная КТ ангиография (КТА) (39, 40) имеет перспективы стать новым «золотым стандартом» диагностики клинически важных тромбоз эмболов легочной артерии. При использовании этого метода можно получить изображения всей грудной клетки с разрешающей способностью менее 1 мм в период одной задержки дыхания на 10 с или меньше. Ценность КТА состоит не только в чувствительности и специфичности этого метода для диагностики ТЭЛА, но также в его способности быстро обеспечить альтернативный диагноз у пациента с симптомами (например пневмония, пневмоторакс, расслоение аорты, рак легких) (31, 41) (см. табл. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Единственного алгоритма, который помог бы сделать выбор среди многочисленных методов визуализации сердца, не существует. Однако клиницист может сузить свой выбор, соединив знание сильных и слабых сторон каждого метода с четко сфокусированным клиническим вопросом относительно конкретной структуры сердца, функции или клинического сценария. Перед выполнением любого метода визуализации клиницист должен ответить на вопрос, с какой вероятностью результаты повлияют на ведение пациента и преобладает ли польза от полученной информации над любыми потенциальными рисками, стоимостью теста или связанными с его выполнением неудобствами. Как и в любой области медицины, необходимо придерживаться ступенчатого подхода к установлению сердечного диагноза, начиная с наименее инвазивных методов и заканчивая наиболее инвазивными.

При подозрении на стенозы эпикардальных коронарных артерий или при подтвержденных стенозах, в типичных случаях сразу проводят рентгеновскую коронарную ангиографию, при условии, что рассматривается вопрос реваскуляризации, или когда вероятность заболевания до проведения теста достаточно высока, чтобы обойтись без менее инвазивных непрямых методов оценки коронарной перфузии (например тредмил стресс-электрокардиографии, стресс-эхокардиографии или визуализации миокардиальной перфузии). Поскольку патофизиологическая модель ОКС продолжает развиваться, больше внимания будет уделяться раннему выявлению нестенотических, но высокого риска, «уязвимых» атероматозных бляшек. Будут и далее развиваться методы КТ, МРТ сердца, внутрисосудистого ультразвука и радиоизотопной визуализации с целью характеристики коронарных бляшек и стратификации риска.

При заболеваниях миокарда и клапанов, включая нарушения на уровне ткани миокарда, а также при систолической и диастолической дисфункции лучше всего использовать методики визуализации, обеспечивающие как структурную, так и функциональную (то есть гемодинамическую) информацию. Хотя стандартом для определения функции миокарда и клапанов сейчас является двухмерная эхокардиография с доплерографией, новым «золотым стандартом» при оценке систолической функции могут стать методики МРТ сердца. Инвазивное измерение внутрисердечных давлений при катетеризации правых отделов сердца оставляют для тех случаев, когда неинвазивные тесты не позволяют получить убедительные результаты либо они расходятся с клиническими данными.

Клиницист должен разработать свой собственный эффективный относительно финансовых затрат и потерь времени алгоритм, базируясь на технических ресурсах своей клиники, а также на локальном опыте получения данных и их интерпретации при использовании различных методик.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999;99:2829–2848.
2. Janowitz WR. CT imaging of coronary artery calcium as an indicator of atherosclerotic disease: an overview. *J Thorac Imaging* 2001;16:2–7.
3. Guthrie RB, Vlodaver Z, Nicoloff DM, Edwards JE. Pathology of stable and unstable angina pectoris. *Circulation* 1975;51:1059–1063.
4. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276–1282.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–671.
6. Burke AP, Farb A, Pestaner J, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and

- without coronary thrombosis in blacks. *Circulation* 2002; 105:419-424.
7. Gerz SD, Malekzadeh S, Dollar AL, et al. Composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in patients greater than or equal to 90 years of age. *Am J Cardiol* 1991;67:1228-1233.
  8. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
  9. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary—can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1860-1862.
  10. Ramani K, Judd RM, Holly TA, et al. Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998;98:2687-2694.
  11. Klocke FJ, Baid MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318-1333.
  12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
  13. Butman SM, Olson HG, Gardin JM, et al. Submaximal exercise testing after stabilization of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:667-673.
  14. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1463-1467.
  15. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892.
  16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-1374.
  17. Martinez JE, Mohiaddin RH, Kilner PJ, et al. Obstruction in extracardiac ventriculopulmonary conduits: value of nuclear magnetic resonance imaging with velocity mapping and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:338-344.
  18. Askenazi J, Ahnberg DS, Koringod E, et al. Quantitative radionuclide angiocardiology: detection and quantitation of left to right shunts. *Am J Cardiol* 1978;37:382-387.
  19. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transeophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:1089-1091.
  20. Hatle LK, Appleton CP, Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation* 1989;79:357-370.
  21. Sechtem U, Higgins CB, Sommerhoff BA, et al. Magnetic resonance imaging of restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:480-482.
  22. Sutton FJ, Whitley NO, Applefeld MM. The role of echocardiography and computed tomography in the evaluation of constrictive pericarditis. *Am Heart J* 1985;109:350-355.
  23. Schoenfeld MH, Supple EW, Dec GW Jr, et al. Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. *Circulation* 1987;75:1012-1017.
  24. Rezaik K, Weiss R, Stanford W, et al. Relative accuracy of three scintigraphic methods for determination of right ventricular ejection fraction: a correlative study with ultrafast computed tomography. *J Nucl Med* 1991;32:429-435.
  25. Pathyana PM, Lamb HJ, Van der Velde EA, et al. Reproducibility of MRI-derived measurements of right ventricular volumes and myocardial mass. *Magn Reson Imaging* 1995;13:53-63.
  26. Reiter SJ, Rumberger JA, Feiring AJ, Stanford W, Marcus ML. Precision of measurements of right and left ventricular volume by cine computed tomography. *Circulation* 1986; 74:890-900.
  27. Tam JW, Shaikh N, Sutherland E. Echocardiographic assessment of patients with hypertrophic and restrictive cardiomyopathy: imaging and hypercardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:470-477.
  28. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875.
  29. Paelinckx BP, Lamb HJ, Bax JJ, et al. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2002;144:198-205.
  30. The PLOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759.
  31. Garg K, Welsh CH, Feyerabend AJ, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning—correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998;208:201-208.
  32. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230:329-337.
  33. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1085-1089.
  34. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689-691.
  35. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
  36. Kruijff MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162:1631-1635.
  37. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1475-1478.
  38. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-144.
  39. McCollough CH, Zink FE. Performance evaluation of a multislice CT system. *Med Phys* 1999;26:2223-2230.
  40. Hu H, He HD, Foley WD, Fox SH. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology* 2000;215:55-62.
  41. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154:289-297.
  42. Skorton DJ, Brundage BH, Schelbert HR, Wolf GL. Relative merits of technical imaging techniques. In: Braunwald E. Heart Disease. W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, pp 354, table 11-15.



## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883–1892.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999;99:2829–2848.
- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318–1333.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
- ЗСН — застойная сердечная недостаточность
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИДЛП — индекс давления лодыжка-плечо
- ИМ — инфаркт миокарда
- КТ — компьютерная томография
- КТА — компьютерная томографическая ангиография
- ЛЖ — левый желудочек
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОГК — органы грудной клетки
- ОКС — острый коронарный синдром
- ПЖ — правый желудочек
- ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
- ТИМ — толщина интимы-медии сонной артерии
- ТТЭ — трансторакальная эхокардиография
- ТЭЛА — тромбоз легочной артерии
- ТЭЭ — трансэзофагеальная эхокардиография
- ФВ — фракция выброса
- ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭхоКГ — эхокардиография
- ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association; Американская коллегия кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация
- СПЕКТ — Single Photon Emission Computed Tomography; Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ТИМИ — Thrombolysis in Myocardial Infarction; Тромболизис при инфаркте миокарда



# IV

---

## **НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ**

---



*Sei Iwai, MD, Steven M. Markowitz, MD,  
Suneet Mittal, MD, Kenneth M. Stein, MD,  
Bruce B. Lerman, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

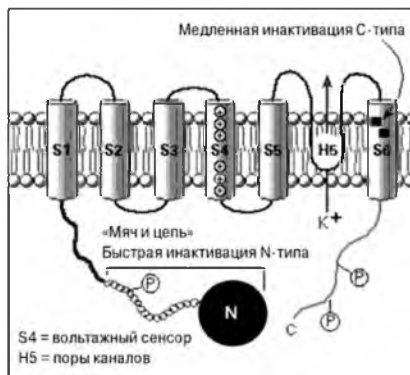
Нормальный сердечный цикл инициируется электрическими событиями, предшествующими сокращению сердца. Нарушения формирования и прохождения сердечных импульсов могут приводить к разнообразным аритмиям. Цель этого раздела — осветить клеточные механизмы, определяющие в норме формирование и проведение импульсов, а также обобщить клинические последствия нарушения этих механизмов.

### **КЛЕТОЧНАЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ: КАРДИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ**

Кардиальный потенциал действия состоит из пяти фаз. Они определяются каналами, обеспечивающими пассивный поток ионов в соответствии с электрохимическими градиентами, а также серией энергозависимых ионных насосов. Ионные каналы представляют собой протеиновые туннели, которые проходят через клеточные липидные мембраны. Селективно обеспечивая прохождение определенных ионов, они поддерживают электрохимический мембранный потенциал клетки. Поток специфических ионов через канал зависит от степени открытия канала, а также электрических и химических градиентов концентрации соответствующих ионов. При открытом канале будет наблюдаться пассивный поток ионов в направлении химического градиента, при противоположном заряде — их обратный поток.

Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> каналы состоят из отдельной  $\alpha$ -субъединицы, содержащей шесть гидрофобных трансмембранных регионов (рис. 1) (1). Вольтаж-определяемый K<sup>+</sup> канал состоит из четырех идентичных субъединиц, каждая из которых содержит шесть проходящих через мембрану единиц, напоминающих Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> каналы. Шесть трансмембранных единиц, S1–S6, формируют ядро натриевых, кальциевых и большинства калиевых каналов.

Мембранный потенциал, прежде всего, определяется каналами Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и Cl<sup>-</sup> (рис. 2). При рассмотрении кардиального потенциала действия полезно вспомнить потенциал этих ионов в состоянии равновесия (табл. 1). Положительные и отрицательные величины отражают внутриклеточный потенциал по отношению к референтному электроду. После открытия определенного типа ионных каналов мембранный потенциал достигнет равновесного потенциала данных ионов. Так, во время диастолы (фаза 4) клеточная мембрана непроницаема для ионов Na<sup>+</sup>. Однако ионы K<sup>+</sup> подвергаются свободной диффузии из клетки до того момента, когда градиент

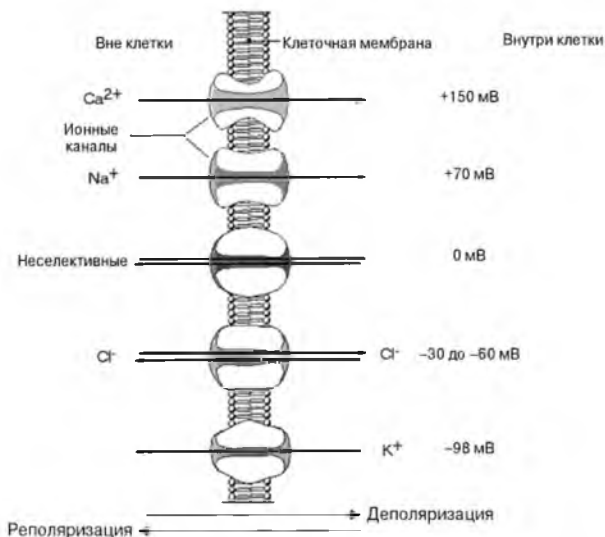


**Рис. 1.** Схема субъединицы, содержащей шесть проходящих трансмембранно путей, от S1 до S6, которая формирует корневую структуру натриевых, кальциевых и калиевых каналов. Структура «мяч и цепь» в N-терминале протеина представляет собой регион калиевого канала, который участвует в «быстрой инактивации» N-типа, приводящей к закрытию пути прохождения. Кольца, содержащие плюсовые признаки в сенсоре вольтажа (S4), заряжаются позитивно лизиновыми и аргининовыми остатками. Ключевые остатки, соединяющие поры канала (H5), обнаруживаются между S5 и S6. (Модифицировано и использовано с разрешения 1.)

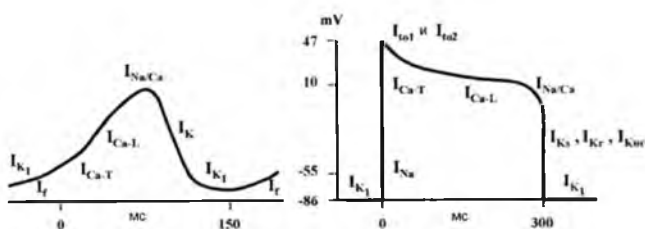
концентрации уравнивается отрицательным внутриклеточным потенциалом, привлекающим  $K^+$ . Этот баланс представляет собой калиевый электрохимический равновесный потенциал ( $E_K$ ). Во время фазы 0, когда клеточная мембрана свободно проницаема для ионов  $Na^+$ , мембранный потенциал достигает +50 мВ (рис. 3) (2). Обычно одновременно открыт более чем один тип ионных каналов. Суммарный мембранный потенциал определяется балансом конкурирующих потоков.

Фазой 0 обозначают начало потенциала действия. Клетки синоатриального узла характеризуются входом ионов  $Ca^{2+}$ , в то время как клетки предсердий, желудочков и системы Гиса-Пуркинье зависят от входа ионов  $Na^+$ . Инициация каждого сердечного цикла зависит от мембранной деполяризации, которая начинается в синусовом узле. Начало каждого цикла в клетках синусового узла происходит с участием пейсмейкерного потока,  $I_f$ . Канал  $I_f$  активируется через поляризацию фазы 4. Через него внутрь проходит неселективный поток, состоящий преимущественно из ионов  $Na^+$  и  $K^+$ , а также малый ток ионов  $Ca^{2+}$ . Поток через  $I_f$  вызывает медленную деполяризацию мембран клеток синусового узла во время фазы диастолы, до достижения порога для разряда. После начальной локальной деполяризации мембраны с участием  $I_f$  подъем потенциала действия синусового узла завершается медленным потоком внутрь ионов кальция. Существуют два типа кальциевых потоков: доминирующий, медленно инактивирующий, дигидропиридин-чувствительный поток L-типа ( $I_{Ca-L}$ ) и быстро инактивирующий поток T-типа ( $I_{Ca-T}$ ; см. рис. 3 и табл. 1). Локальная деполяризация мембраны распространяется на соседние клетки через соединяющие (gap-junction) каналы.

В «непейсмейкерной» ткани канал  $I_f$  отсутствует. В этих клетках триггером фазы 0 является деполяризация клеточной мембраны соседними клетками. После деполяризации достаточной части поверхности клетки и достижения клеткой порога активации значительно повышается проницаемость мембраны поверхности клетки к  $I_{Na}$ .



**Рис. 2.** Физиология ионных каналов. Пять основных типов ионных каналов определяют трансмембранный потенциал клетки. Мембранные ионные градиенты формируют потенциал Нернста ( $E_{rev}$ ) ион-селективных каналов (показаны примерные величины). При физиологических условиях ионы кальция и натрия входят в клетку и *деполяризуют* мембранный потенциал (а именно, они приводят потенциал к величинам, показанным для  $E_{Ca}$  и  $E_{Na}$ ), в то время как ионы калия выходят наружу, обеспечивая *реполяризацию* клетки до  $E_K$ . Неселективные каналы и каналы хлоридов определяют изменение потенциала до промежуточных значений вольтажа (0 мВ и от -30 до -65 мВ, соответственно). (Модифицировано и использовано с разрешения из источника 1.)



**Рис. 3.** Потенциал действия кардиальных клеток человека. Показаны основные токи, отвечающие за потенциалы клеток синоатриального узла (слева) и желудочков (справа). (Модифицировано и использовано с разрешения из источника 2.)

Это позволяет ионам  $\text{Na}^+$  входить в клетку и завершать фазу 0 деполаризации. Блокирование этого входящего канала уменьшает скорость изменений подъема потенциала действия ( $dV/dT$ ) и замедляет скорость проведения импульсов.

Фаза 1 соответствует быстрой реполяризации мембраны. Это достигается через инактивацию входящего потока ионов  $\text{Na}^+$  и активацию  $I_{to}$ , состоящего из двух

**Таблица 1**  
**Базисные сведения о трансмембранных потоках**

Ион (потенциал Нернста)	Потоки	Роль в потенциале действия
Калий (-98 мВ)	$I_r$ — «пейсмейкерный» поток внутрь (который также несут ионы $\text{Na}^+$ )	Активируется при поляризации мембраны ткани узла во время фазы 4
	$I_{ro}$ — стабилизирующий (rectifier) поток внутрь, отвечающий за мембранный потенциал покоя	Поддерживает мембранный потенциал фазы 4 в покое; отсутствует в синусовом узле
	$I_{kr}$ — ультрабыстрый стабилизирующий поток внутрь	Небольшой поток в фазе 1 реполяризации
	$I_{ko}$ — быстрый стабилизирующий поток реполяризации внутрь	Основной поток быстрой фазы 3
	$I_{ks}$ — медленный стабилизирующий поток внутрь	Участвует в поздней реполяризации фазы 3
	$I_{caT} (=I_{KATP})$ — транзитный вольтаж-чувствительный поток наружу	Активируется (вольтажом) коротко во время быстрой реполяризации фазы 1
	$I_{KACH1}$ — поток наружу	Активируется мускариновыми ( $M_2$ ) рецепторами через гуанозинтрифосфат; играет важную роль в клетках синусового узла и предсердий, где может вызывать гиперполяризацию и укорочение длительности потенциала действия
	$I_{KAdo1}$ — поток наружу	Функция идентична $I_{KACH1}$ , однако активируется аденозином
	$I_{KATP1}$ — поток наружу	Блокируется АТФ; активируется во время гипоксии (при низкой концентрации АТФ); укорачивает потенциал действия во время ишемии
		Фаза 0
Натрий (+70 мВ)	$I_{Na}$ — быстрый поток внутрь ионов $\text{Na}^+$ через вольтаж-управляемый канал	
	$I_T$ — транзитный поток внутрь	Активируется во время фазы 4 путем высвобождения $\text{Ca}^{2+}$ из саркоплазматического ретикулума; участвует в возникновении поздних постдеполяриаций
	$I_{NaK}$ — двухсторонний поток	Насос, обменивающий 3 иона $\text{Na}^+$ на 2 иона $\text{K}^+$ при формировании малого стабилизирующего потока; когда этот канал блокируется дигоксином, доминирует канал $I_{NaCa}$ , отвечающий за обмен $\text{Na}$ и $\text{Ca}$ , что приводит к перегрузке клеток ионами $\text{Ca}^{2+}$
	$I_{NaCa}$ — поток наружу	Обменивает 1 ион $\text{Ca}^{2+}$ (в клетку) на 1 ион $\text{Na}^+$ (из клетки) во время внутриклеточной перегрузки $\text{Na}^+$ ; во время интоксикации дигоксином это может приводить к перегрузке клеток $\text{Ca}^{2+}$ и триггерным аритмиям
Кальций (+150 мВ)	$I_{CaL}$ — медленный кальциевый поток внутрь, блокируемый дигидропиридинами	Активный во время фазы 0 в клетках синусового узла, фазы 2 клеток предсердий, желудочков и системы Гиса-Пуркинье
	$I_{CaT}$ — транзитный поток внутрь	Может участвовать в деполяризации фазы 4 клеток синусового узла и системы Гиса-Пуркинье
	$I_{NaCa}$ — поток внутрь	Обменивает 1 ион $\text{Ca}^{2+}$ (наружу клетки) на 3 иона $\text{Na}^+$ (внутри клетки) во время фазы 3; при интоксикации дигоксином это может приводить к перегрузке клеток $\text{Ca}^{2+}$ и триггерным аритмиям
Хлорид (-30 мВ)	$I_{Cl}$ — поток наружу	Принимает участие в фазе 3 реполяризации; активируется путем адренергической стимуляции
	$I_{CaCl}$ ( $=I_{ClCa}$ ) — транзитный (активируемый $\text{Ca}^{2+}$ ) поток хлоридов наружу	Коротко активируется во время фазы 1 быстрой реполяризации



**Таблица 2**  
**Электрофармакологический матрикс**

	<i>Ри-знтри</i>	<i>Автоматизм</i>	<i>цАМФ-триггерная активность</i>
Катехоламинавая стимуляция	Облегчает / без эффекта	Облегчает	Облегчает
Запуск при быстрой стимуляции	Облегчает / без эффекта	Без эффекта	Облегчает
Сверхчастая стимуляция	Прекращает / ускоряет	Транзиторно угнетает	Прекращает / ускоряет
$\beta$ -блокада	Без эффекта / редко прекращает	Прекращает	Прекращает
Вагусные пробы	Без эффекта	Транзиторно угнетает	Прекращает
Блокада кальциевых каналов	Без эффекта*	Без эффекта	Прекращает
Аденозин	Без эффекта	Транзиторно угнетает	Прекращает

Автоматическими обозначают аритмии, которые происходят вследствие спонтанной деполяризации фазы 4 почти полностью реполяризованных клеток. Патологический автоматизм (возникающий в клетках с мембранными потенциалами в покое  $\leq -60$  мВ) не включен в эту таблицу, поскольку нет убедительных доказательств его роли как причины клинических аритмий.

\* Исключением является внутрифасцикулярное ри-знтри, чувствительное к верапамилу. (Использовано с разрешения из источника 4.)

потоков. Поток  $I_{CaT}$  представляет собой вольтаж-активированный выходящий поток калия, а  $I_{Ca2}$  — кальций-активированный поток хлорида. Фаза 2, обозначаемая как плато, может продолжаться до 100 мс и характеризуется малыми изменениями мембранного потенциала, генерируемыми потоком  $I_{Ca-L}$ .

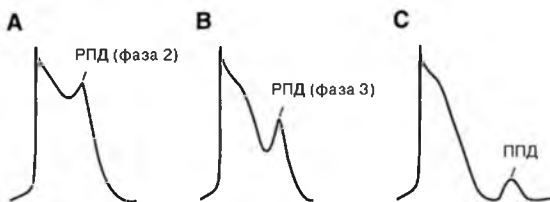
Во время фазы 3 происходит быстрая реполяризация клетки. Поток  $I_{Ca-L}$  инактивируется в зависимости от времени, уменьшая поток катионов в клетку. Одновременно активными становятся несколько выходящих калиевых потоков, известных как отсроченные медленный ( $I_{Ks}$ ), быстрый ( $I_{Kr}$ ) и ультрабыстрый ( $I_{Ku}$ ) потоки. Это приводит к формированию суммарного позитивного выходящего потока и негативного трансмембранного потенциала.

## МЕХАНИЗМЫ АРИТМИЙ

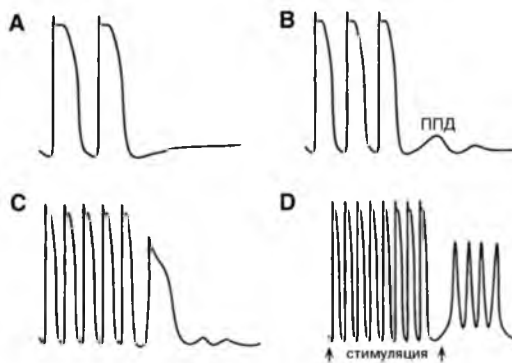
### Автоматизм

Ритмическая (пейсмейкерная) активность — свойство, присущее различным типам клеток. Имеется нормальная иерархия частоты инициированных потенциалов действия, причем доминирующим водителем ритма (пейсмейкером) является синусовый узел. Автоматизм дистальной проводящей системы (или работающего миокарда) может конкурировать с таковым синусового узла по механизму усиления нормального или патологического автоматизма.

При патологических состояниях может происходить уменьшение мембранного потенциала в покое, что приводит к спонтанной деполяризации фазы 4 во всех клетках сердца (3). Патологический автоматизм определяют как спонтанное инициирование импульсов в клетках, которые не являются полностью поляризованными. Нарушения нормального ионного баланса, ведущие к патологическому автоматизму, могут быть следствием изменения различных потоков, например, уменьшения  $I_{K1}$ . Во время подострой фазы (24–72 ч после коронарной окклюзии) в областях, граничащих с зоной инфаркта, возникают автоматические аритмии.



**Рис. 4.** Постдеполяризации: А — ранние фазы (РПД) 2, В — ранние фазы 3, С — поздние (ППД). (Использовано с разрешения из источника 8.)

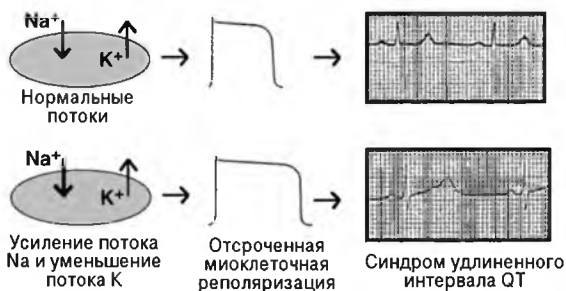


**Рис. 5.** Поздние постдеполяризации (ППД) и триггерная активность вследствие угнетения  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  насоса. А — без ППД после частой стимуляции. В — единичные ППД, однако без устойчивой триггерной активности, после частой стимуляции. С — единичное триггерное сокращение после частой стимуляции. D — повторная триггерная активность после сверхчастой стимуляции. (Использовано с разрешения из источника 8.)

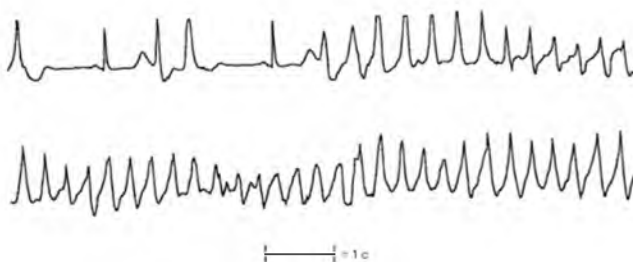
## Клинические корреляции

Репрезентативным клиническим примером автоматической аритмии является предсердная или желудочковая тахикардия, которая запускается нагрузкой у пациентов без структурного заболевания сердца. Считается, что такие формы тахикардии связаны с адренергически опосредованным автоматизмом, поскольку программированная стимуляция не может запустить или прекратить аритмию, в то время как тахикардия индуцируется катехоламиновой стимуляцией и чувствительна к  $\beta$ -блокаторам (табл. 2) (4, 5).

Плохо определены клеточные механизмы, определяющие возникновение автоматических аритмий, а также их анатомический субстрат. Катехоламины модулируют потоки в автоматических клетках через увеличение синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и изменяют кинетику канала  $I_h$ , так что он активируется при более низких значениях мембранных потенциалов (6). Аденозин проявляет способность ослаблять  $I_h$  через угнетение синтеза цАМФ. Это представляет собой антиадренергический механизм, подобный опосредованному стимуляцией вагуса (7).



**Рис. 6.** Молекулярные и клеточные механизмы аритмий, индуцированных ранними постдеполяризациями (РПД), такими как при синдроме удлиненного интервала QT. Мутации генов кардиальных натриевых каналов по типу «обретение функции» или калиевых каналов по типу «потеря функции» ведут к удлинению потенциала действия кардиальных клеток. Патологическая миоцелочная реполяризация и негомогенность реполяризации сердца ведут к удлинению интервала QT. (Использовано с разрешения из источника 9.)



**Рис. 7.** Инициация пируэт тахикардии после «длинного- короткого» интервала у пациента с синдромом удлиненного интервала QT.

### Триггерная активность

Осцилляции мембранного потенциала кардиальных клеток, которые происходят во время или после потенциала действия, обозначают как *постдеполяризации*. Их обычно классифицируют на два подтипа: ранние и поздние постдеполяризации (соответственно РПД и ППД; рис. 4) (8). При достижении постдеполяризацией достаточной амплитуды, до порогового потенциала, пробуждается новый потенциал действия — триггерный ответ. При определенных обстоятельствах этот процесс может стать повторяемым, что приводит к устойчивому триггерному ритму (рис. 5). Триггерная активность фундаментально отличается от патологического автоматизма, который происходит во время фазы 4 потенциала действия и зависит от частичной деполяризации мембранного потенциала покоя.

### Ранние постдеполяризации и аритмогенез

РПД могут появляться во время фазы плато (фаза 2) и/или реполяризации (фаза 3) потенциала действия (рис. 4). Различие между РПД фазы 2 и фазы 3 часто определяется стартовым потенциалом РПД, например, более  $-35$  мВ для РПД

фазы 2 и ниже  $-35$  мВ для РПД фазы 3. Иногда во время того же потенциала действия появляются обе формы РПД. Обычно для возникновения РПД-индуцированной эктопической активности требуется критическое удлинение реполяризации через уменьшение потоков наружу, увеличение потоков внутрь или сочетание обоих механизмов (рис. 6) (9). Возникновению РПД часто способствует брадикардия или пауза, которая еще более удлиняет реполяризацию.

**Клинические корреляции.** Прием целого ряда препаратов может приводить к формированию РПД, связанной с РПД триггерной активности, либо даже полиморфной желудочковой тахикардией, известной как пируэт-тахикардия (*forsades de pointes*) (рис. 7). Чрезмерное удлинение реполяризации может быть обусловлено приемом антиаритмических препаратов класса Ia (таких как хинидин и прокаинамид) и класса III (соталол, ибутилид), а также различных некардиальных препаратов, включающих антибиотики (эритромицин), пентамидин и неседативные антигистаминные средства (терфенадин, астемизол).

Одной из наиболее широко изученных аритмий, связанных с РПД, является таковая у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (QT-синдромом). Хотя это редкое заболевание (1 на 10000 новорожденных), оно дает возможность изучать эффекты мутаций ионных каналов на структуру и функцию этих каналов.

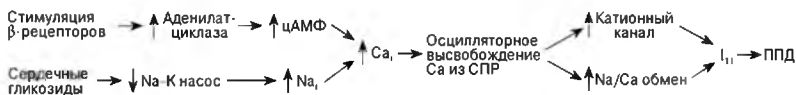
Сначала были описаны два отдельных фенотипа врожденного QT-синдрома. В 1957 году Jervell и Lange-Nielsen описали аутосомно-рецессивный тип врожденного QT-синдрома, ассоциированный с врожденной сенсорно-невральной потерей слуха и возвратными эпизодами синкопе (10), а в 1963 г. аутосомно-доминантная форма заболевания, проявляющаяся лишь удлинением интервала QT, была отдельно описана Romano и соавторами, а также Ward (11, 12). Исследования в области молекулярной генетики позволили к настоящему времени выявить, по крайней мере, семь форм QT-синдрома (от первой до седьмой) (13).

Большинство форм врожденного QT-синдрома сопровождаются определенными клиническими чертами. У большинства пациентов определяется удлинение скорректированного интервала QT (QTc) до 460 мс или больше (14). Стандартная коррекция по частоте сердечных сокращений проводится по формуле Bazett:  $QTc = QT/RR^{1/2}$ , RR — длительность интервала R-R, выраженная в секундах. Для облегчения диагностики QT-синдрома разработана система подсчета. Она привлекает внимание такие факторы: интервал QT, симптомы пациента и семейный анамнез (15). Судя по всему, синдром одинаково часто встречается у мужчин и женщин.

На уже известные мутации приходится примерно 50% пациентов с диагностированным QT-синдромом. Первый тип QT-синдрома охватывает примерно 45% пациентов с определенным генотипом. Ген, определяющий развитие синдрома, размещен в короткой ветви 11-ой хромосомы. Он кодирует поры, формирующие  $\alpha$ -субъединицу (один из двух протеев), включающую  $I_{Ks1}$ , медленно активизирующийся задержанный стабилизирующийся поток. Дефективный  $I_{Ks}$  неактивный, что ведет к пролонгированию реполяризации и повышает предрасположенность к РПД.

Мутации гена, кодирующего  $I_{Kr}$  (HERG) на 7-ой хромосоме, приводящие к удлинению фазы 3 реполяризации, могут определять другую аутосомно-рецессивную форму QT-синдрома — второй тип, на который приходится еще 45% пациентов.

Третий тип QT-синдрома связывают с SCN5A — геном на 3-ей хромосоме, кодирующей  $I_{Na}$  — поток, отвечающий за фазу 0 быстрой деполаризации. Этот тип синдрома является следствием нарушений инaktivации натриевого канала. Это приводит к продолжению натриевого потока внутрь (вне фазы 0) в течение потен-



**Рис. 8.** Механизм ППД, связанных с катехоламинами и интоксикацией дигоксином. Внутриклеточная перегрузка  $\text{Ca}^{2+}$  запускает  $I_T$ , деполяризирующим потоком  $\text{Na}^+$  внутрь.  $\text{Ca}_i$  — поток кальция внутри;  $\text{Na}_i$  — повышенная внутриклеточная концентрация натрия;  $I_T$  — деполярирующий поток  $\text{Na}^+$  внутрь; СПР — саркоплазматический ретикулум.

циала действия, что увеличивает продолжительность потенциала действия. Показано, что мексилетин, селективный блокатор натриевых каналов, укорачивает длительность QTс у пациентов с QT-синдромом и таким образом может применяться в их лечении.

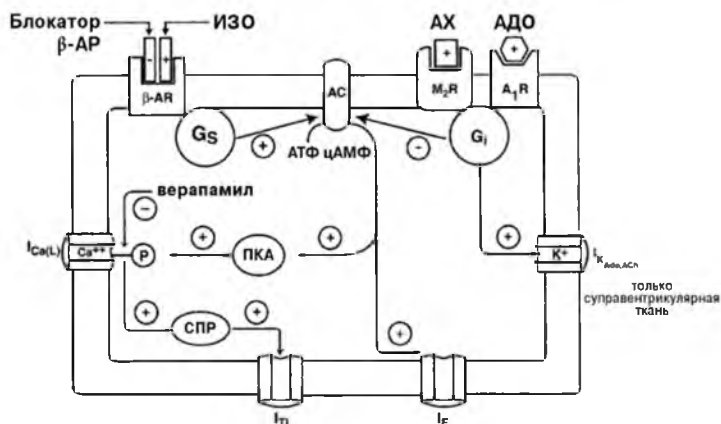
Менее распространенными являются мутация четвертого типа (анкирин В), размещенная на 4-ой хромосоме, которая приводит к нарушению клеточной организации  $\text{Na}^+$  насоса, обеспечивающего обмен  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , а также рецептора инозитолтрифосфата; экстрасистолы вызываются изменением сигнала  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того,  $\beta$ -субъединицы  $I_{Ks}$  и  $I_{Kr}$  кодируются KCNE1 и KCNE2 (оба на 21-ой хромосоме). Мутации этих генов также могут привести к удлинению QTс вследствие задержки реполяризации (пятый и шестой типы QT-синдрома). Наконец, седьмой тип QT-синдрома вызывается мутантным геном KCNJ2, который уменьшает стабилизирующий поток  $\text{K}^+$  внутрь ( $I_{Kw2}$ ).

Мутации одного из аллелей  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединицы  $I_{Ks}$  фенотипически проявляются как синдром Romano-Ward. Обе субъединицы присутствуют в *stria vascularis* внутреннего уха мыши. Мутации обоих аллелей (а именно, гомозиготы) для  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединиц ассоциируются с фенотипом Jervell и Lange-Nielsen.

### Поздние постдеполяризации и аритмогенез

Поздние постдеполяризации (ППД) представляют собой осцилляции мембранного потенциала, которые возникают после реполяризации и во время фазы 4 потенциала действия. В отличие от автоматических ритмов, которые возникают *de novo* во время спонтанной диастолической деполяризации, ППД зависят от предшествующего потенциала действия. По определению, они невозможны в отсутствие предыдущего потенциала действия.

Во время фазы плато нормального потенциала действия ионы  $\text{Ca}^{2+}$  входят в клетку. Накопление внутриклеточного кальция является триггером высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума (СПР); это, в свою очередь, повышает содержание внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и инициирует сокращение. Расслабление осуществляется через секвестрацию ионов кальция СПР. При перегрузке цитозоля ионами  $\text{Ca}^{2+}$  рождаются ППД и активируется  $I_T$ , транзиторный поток внутрь (рис. 8). Поток  $I_T$  генерируется каналом, регулирующим обмен ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{NaCa}}$ ), и/или неспецифическим потоком, активируемым ионами  $\text{Ca}^{2+}$  (16, 17). ППД могут формироваться из волокон Пуркинье, а также из тканей миокарда, митрального клапана и коронарного синуса. Частая стимуляция потенцирует ППД, поскольку больше  $\text{Na}^+$  (и  $\text{Ca}^{2+}$ ) входит в клетку во время быстрой реполяризации, увеличивая перегрузку клетки ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Большинство экспериментальных исследований триггерной активности было выполнено в условиях перегрузки дигоксином. Блокируя  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос, дигоксин вызывает увеличение концентрации внутриклеточного  $\text{Na}^+$ . Высокая концентрация  $\text{Na}^+$  стимулирует  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмен, который приводит к выведению ионов

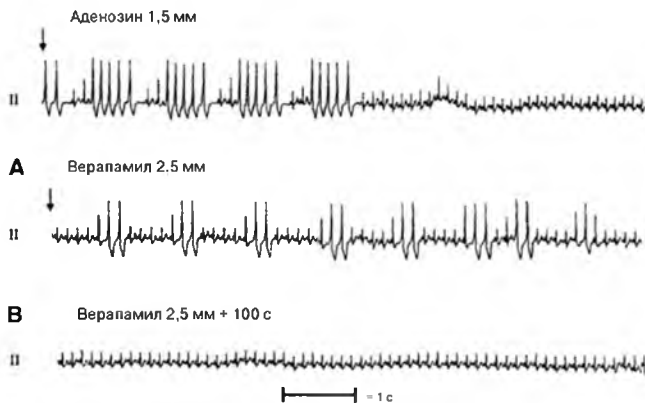


**Рис. 9.** Схематическое изображение клеточной модели аденозина. АЦ — аденилатциклаза, АХ — ацетилхолин, АДО — аденозин, А<sub>1</sub>Р — рецептор аденозина А<sub>1</sub>, β-АР — β-адренергический рецептор, G<sub>s</sub> — стимулирующий белок G, G<sub>i</sub> — ингибирующий белок G, ИЗО — изопротеренол, М<sub>2</sub>Р — мускариновый холинергический рецептор, ПКА — протеинкиназа А, СПР — саркоплазматический ретикулум, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат. (Использовано с разрешения из источника 21.)

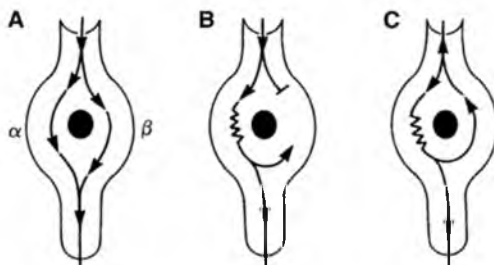
Na<sup>+</sup> наружу из клетки в обмен на возможность входа Ca<sup>2+</sup> в цитозоль. Вследствие этого возникает перегрузка клеток Ca<sup>2+</sup> и ППД. Бета-адренергическая стимуляция, опосредованная увеличением внутриклеточного цАМФ, также провоцирует поздние постдеполяризации посредством увеличения потока Ca<sup>2+</sup> внутрь.

**Клинические корреляции.** Прототипом клинической аритмии, связанной с цАМФ-опосредованной триггерной активностью (ППД-зависимой), является идиопатическая желудочковая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка (ВТПЖ) (18), которая разделяется на два фенотипа: пароксизмальная стресс-индуцированная и повторная монормфная желудочковая тахикардия (ЖТ). Эти формы аритмии представляют полярные концы спектра клинической ЖТ, связанной с цАМФ-опосредованной триггерной активностью (19). Повторная монормфная ЖТ возникает в покое и характеризуется частыми желудочковыми extrasystолами, желудочковыми парами, а также пробежками неустойчивой ЖТ на фоне синусового ритма. Наоборот, пароксизмальная стресс-индуцированная ЖТ обычно возникает в покое или при эмоциональном стрессе и является устойчивой аритмией. Для обеих групп характерны отсутствие структурного заболевания сердца, подобная морфология тахикардии (блокада левой ножки, смещение оси вниз) и подобный источник происхождения (ВТПЖ). Иногда тахикардия происходит из других мест в правом желудочке, а также из левого желудочка (20). Возможно значительное сходство между этими двумя подтипами ЖТ.

Поскольку активация аденилатциклазы и I<sub>Ca(L)</sub> является ключевым моментом для развития цАМФ-опосредованной триггерной активности, можно ожидать, что триггерная аритмия будет чувствительной ко многим электрическим и фармакологическим стимулам, включая β-блокаду, блокаду кальциевых каналов (верапамил), вагусные пробы и аденозин (табл. 2; рис. 9) (21). Прекращение ЖТ аденозином



**Рис. 10.** А — запись ЭКГ, иллюстрирующая момент прекращения непрерывной повторной мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) путем введения аденозина. Вертикальной стрелкой указан момент завершения введения аденозина и солевого раствора. В — назначение верапамила во время непрерывной повторной мономорфной ЖТ. Вертикальной стрелкой указано завершение инфузии верапамила. С — прекращение ЖТ через 100 с после введения верапамила. Показано отведение II ЭКГ. (Использовано с разрешения из источника 19.)



**Рис. 11.** Модель анатомического ри-энтри. А — импульс проходит через гипотетический путь с вовлечением двух путей,  $\alpha$  и  $\beta$ , которые встречаются в общей точке выхода. В — поскольку пути  $\alpha$  и  $\beta$  имеют различные свойства рефрактерности, гипотетический экстрастимул может блокироваться в пути  $\beta$ , проводиться медленно через путь  $\alpha$  и вновь входить ретроградно в путь  $\beta$ . С — это может приводить к устойчивому движению по цепи. (Использовано с разрешения из источника 26.)

рассматривают как специфический ответ для выявления цАМФ-опосредованной триггерной активности по механизму ППД, поскольку аденозин не имеет электрофизиологического эффекта в отсутствие  $\beta$ -адренергической стимуляции и эффекта на индуцированные дигоксином ППД или индуцированные хинидином РГД. Более того, аденозин не оказывает влияния на облегчаемое катехоламинами ри-энтри, связанное со структурным заболеванием сердца (22). Клинические эффекты аденозина и верапамила у пациента с ЖТ, связанной с цАМФ-опосредованной триггерной активностью, показаны на рисунке 10. В то время как антагонисты кальция могут быть полезными для определения механизма специфической аритмии в

электрофизиологической лаборатории (табл. 2), они *противопоказаны* в лечении большинства клинических форм желудочковой тахикардии.

Еще одна аритмия, возможно, связанная с триггерной активностью по механизму ППД, — *катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия* (КПЖТ). КПЖТ также возникает у пациентов без признаков структурного заболевания сердца. У них отмечают очерченный тип связанной со стрессом, двунаправленной ЖТ, или полиморфной ЖТ. Возникновение КПЖТ связывали с мутацией гена кардиального рецептора рианодина и полиморфизмом кальцекестрина 2 (23–25). Кардиальный рецептор рианодина отвечает за высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума в ответ на вход ионов кальция через вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа (а именно, индуцированное кальцием высвобождение кальция). Кальцекестрин обеспечивает резервуар кальция в саркоплазматическом ретикулуме и, возможно, служит люминальным сенсором  $Ca^{2+}$  для рецептора рианодина. Нарушение функции какой-либо из этих молекул может приводить к перегрузке кальцием.

### **Ри-энтри**

Нормальный кардиальный импульс проходит по ранее определенному пути. Он инициируется в синусовом узле и гаснет после активации желудочков. Аритмии типа ри-энтри возникают, когда кардиальный импульс циркулирует вокруг анатомического или функционального препятствия, инициируя независимый, повторный ритм. Ри-энтри можно широко классифицировать как *анатомическое* или *функциональное*.

#### **АНАТОМИЧЕСКОЕ РИ-ЭНТРИ**

В анатомической модели аритмий ри-энтри имеются четыре условия для их формирования (рис. 11): 1) существование предопределенной анатомической цепи; 2) односторонняя блокада (например, вследствие экстрасимула) в одной из ветвей кольца ри-энтри; 3) замедление проведения в прилежащем компоненте кольца, обеспечивающее возможность восстановления возбудимости ранее рефрактерного компонента; 4) длина волны импульса должна быть короче, чем длина кольца (8, 26).

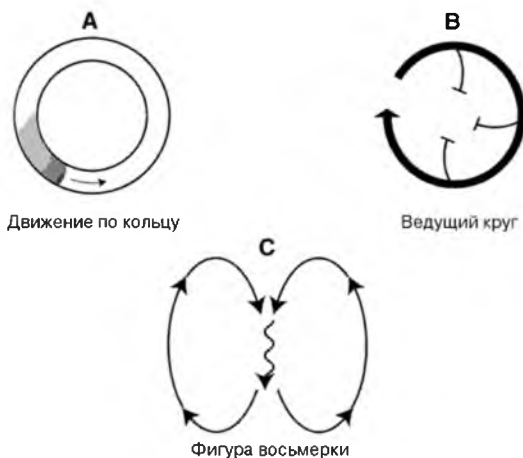
Концепция длины волны является составляющей анатомической модели ри-энтри. Ведущий край волны должен встречать на своем пути возбудимую ткань для дальнейшего прохождения. Поэтому *период* ротации вокруг кольца ри-энтри должен быть дольше, чем период восстановления всех сегментов кольца, а *длина* кольца должна превышать произведение скорости проведения на период восстановления ткани (рис. 12А). Прерывание анатомического кольца в любой точке прекращает ри-энтри.

#### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РИ-ЭНТРИ**

Механизмы большинства аритмий типа ри-энтри, возникающих в предсердиях или желудочках, не ограничиваются анатомическим ри-энтри. Очевидно, ри-энтри может быть устойчивым даже при отсутствии специфического анатомического кольца и патологии миокарда. Этот тип ри-энтри называют *функциональным*.

Ри-энтри при отсутствии анатомического субстрата описывается гипотезой *ведущего круга*. Ри-энтри движется по наименьшему возможному кольцу, так что ткань внутри вихревого потока остается невозбудимой (рис. 12В) (8). Движущаяся волна должна войти в ткань, которая остается относительно рефрактерной. Итак, размеры кольца значительно меньше, чем кольца анатомического ри-энтри, и никакая часть кольца повторного входа возбуждения полностью не восстанавливается (то есть нет *возбудимого промежутка*). Не совсем ясно, может ли ри-энтри ведущего круга приводить к клиническим аритмиям.

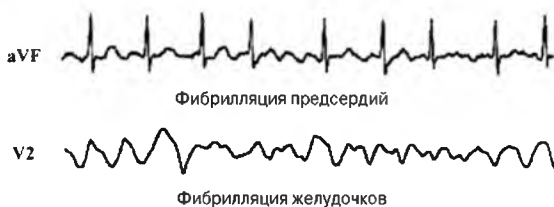




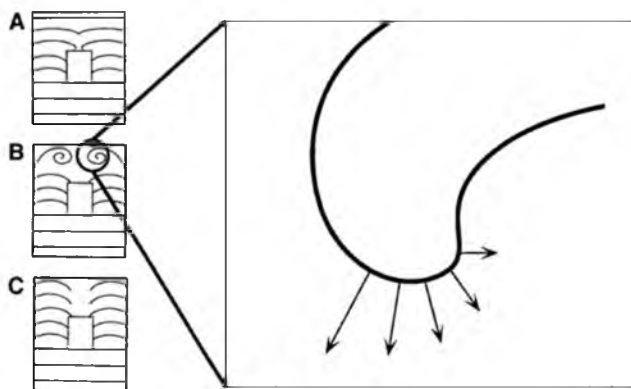
**Рис. 12.** **А** — ри-энтри с движением по кольцу. Импульс (серый регион) должен быть короче, чем вся длина кольца (круг), и передвигаться со скоростью, достаточно медленной для сепарации импульса от его собственного рефрактерного хвоста. Этот интервал (изображенный белым) называют *возбудимым промежутком*. Ри энтри будет затухать, если ведущий край импульса (черный) достигает его хвоста (серый). **В** — модель ри энтри «ведущего круга». Ри-энтри проходит по наименьшему возможному кольцу, и ткань внутри вихревого потока остается невозбудимой. Нет анатомического барьера. **С** — ри-энтри типа «8» в анизотропной сердечной мышце. Два кольца ри-энтри движутся в противоположных направлениях, с включением общего пути.

Прохождение импульсов в ткани сердца зависит от ориентации волокон миоцитов. Связь между клетками, прежде всего, определяется протеинами промежуточного соединения, которые неравномерно распределены вдоль клеточной мембраны. Большая плотность протеинов промежуточного соединения вдоль продольной оси (по сравнению с поперечной осью) позволяет объяснить более быстрое проведение в этом направлении. Однако продольная ось ассоциируется с более низким фактором безопасности проведения (то есть большим рефрактерным периодом). Различие свойств проведения в продольном и поперечном направлениях обеспечивает субстрат для *анизотропного* ри-энтри. С анизотропией могут быть связаны аритмии, возникающие в предсердиях, атриовентрикулярном (АВ) узле и перинфарктных зонах миокарда (27).

Ри-энтри типа «8» может рассматриваться как «распространение» ри-энтри ведущего круга (также включающего анатомическое ри-энтри), в котором два кольца ри-энтри проводят импульсы в противоположных направлениях вблизи друг друга, используя общий центральный путь (рис. 12С). Этот механизм может быть основой возникновения устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии, наблюдаемой у пациентов с ишемической болезнью сердца. В отличие от других форм функционального ри-энтри, ри-энтри типа «8» зависит от общего центрального пути между ротирующими волнами ри-энтри, делимитируемого невозбудимой тканью. Разрушение этого центрального пути позволяет эффективно прекратить ри-энтри.

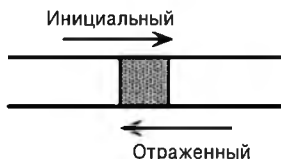


**Рис. 13.** Фибрилляция предсердий и фибрилляция желудочков являются примерами клинических аритмий, которые могут быть вызваны ри-энтри по типу спиральной волны.

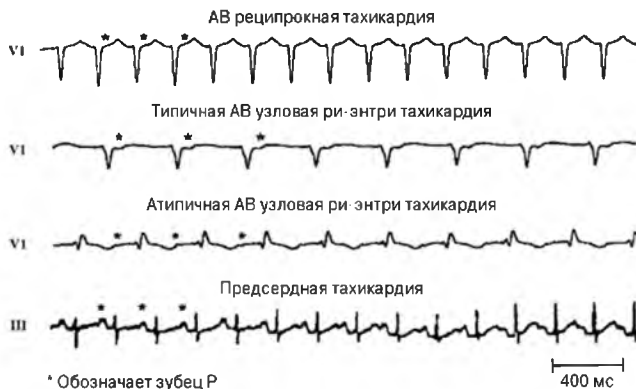


**Рис. 14.** Ри-энтри по механизму спиральной волны. **А** — при нормальных уровнях возбудимости волна разделяется на две дочерние волны, которые движутся вокруг границ препятствия и снова сливаются с противоположной стороны. Нет прерываний волны. **В** — при более низких уровнях возбудимости разорванный фронт волны поворачивает и инициирует пару движущихся в противоположных направлениях спиральных волн. Вставка отражает скорость продвижения волны вдоль поврежденного фронта спиральной волны. Чем более выражен поворот, тем меньше скорость проведения (малые стрелки). Скорость проведения достигает максимума к периферии (большие стрелки). **С** — наконец, при наиболее низких уровнях возбудимости поврежденные фронты волны не могут двигаться по кругу, продвигаясь с затуханием до исчезновения. (Использовано с разрешения из источника 19.)

*Спиральные волны* представляют наиболее сложную форму функционального ри-энтри, являющуюся возможным механизмом некоторых форм фибрилляции предсердий и желудочков (рис. 13). В наиболее простой форме ри-энтри спиральной волны можно описать как фронт поврежденной волны, который поворачивается в месте повреждения и начинает двигаться по кругу (рис. 14) (8). Волна продвигается через сердечную мышцу, однако упирается в препятствие, например рубец. Когда препятствие вызывает разрыв фронта волны, возможны несколько исходов в зависимости от возбудимости ткани. Когда после прохождения препятствия возбудимость высокая, происходит быстрое слияние поврежденных волн. Когда возбудимость ниже, поврежденные волны не могут слиться, однако начинают движение по спирали. Траектория каждой точки волны колеблется в зависимости от кривой



**Рис. 15.** Модель рефлексии. Объяснение в тексте. (Использовано с разрешения из источника 8.)



**Рис. 16.** При типичной атриовентрикулярной (АВ) узловой ри-энтри тахикардии присутствует короткий интервал  $RP'$  на поверхностной ЭКГ. Подобным образом ортодромная АВ реципрокная тахикардия характеризуется коротким интервалом  $RP'$ . Предсердные тахикардии и атипичная АВ узловая ри-энтри тахикардия характеризуются удлинненным интервалом  $RP'$ .

волны: чем больше поворот, тем меньше скорость проведения. Различная возбудимость сердечной мышцы является составляющей сложности продвижения волны. При еще большем снижении скорости проведения продвижение фронта волны останавливается.

Наконец, ри-энтри может происходить в линейном кольце в отсутствие даже функциональной петли (рис. 15). Пример такой формы ри-энтри, который называют *отражением (рефлексией)*, можно наблюдать при локальном повреждении в короткой части волокон Гиса-Пуркинье. В этой модели ри-энтри происходит по единственному пути и зависит от наличия региона серьезно нарушенного (однако не блокированного) повреждения (8). Импульс продвигается в область нарушенного проведения, однако поврежденные клетки не могут подвергаться возбуждению, и потенциал действия не способен продвигаться дальше. Тем не менее, в этих клетках формируется небольшой поток. При относительно малом расстоянии в промежутке поток может достичь дистального сегмента, с достижением порога для клеток, где может инициироваться продвижение потенциала действия. Если возникает существенная задержка продвижения потока до дистальной части промежутка, дистальный потенциал действия может отражаться назад через промежуток, реиницируя (или отражая) потенциал действия.



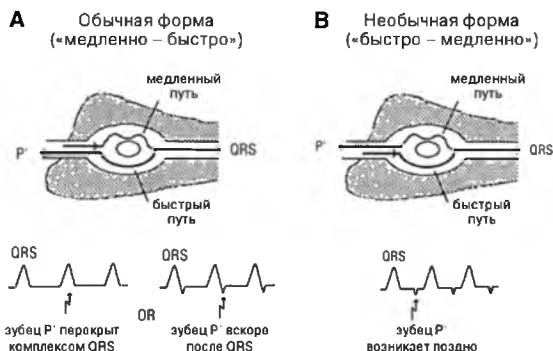
**Рис. 17.** Диссоциация зубцов P и комплексов QRS, или переменное ретроградное проведение на предсердиях, свидетельствует о высокой вероятности диагноза желудочковой тахикардии. Это показано на рисунке. Однако связь 1:1 зубцов P и комплексов QRS во время тахикардии с широкими комплексами может быть обусловлена желудочковой тахикардией с ретроградным проведением на предсердия 1:1 или суправентрикулярной тахикардией с антеградным проведением на желудочки 1:1 у пациента с фоновой блокадой ножки пучка Гиса.



**Рис. 18.** Типичное трепетание в правом предсердии против часовой стрелки часто характеризуется желудочковым ответом 2:1 и частотой желудочковых сокращений 150 ударов в минуту. Волны трепетания на поверхностной ЭКГ обычно отрицательные в нижних отведениях (II, III, aVF), поскольку активация предсердий происходит в направлении вниз по свободной стенке правого предсердия и вверх по межпредсердной перегородке, активируя межпредсердную перегородку и левое предсердие в каудально-краниальной последовательности.

**Клинические корреляции.** Большинство встречающихся в клинике суправентрикулярных и желудочковых аритмий связаны с механизмом ри-энтри. В этом разделе мы описываем наиболее распространенные аритмии ри-энтри. Поверхностная электрокардиограмма (ЭКГ) обеспечивает важную информацию для определения механизма тахикардий ри-энтри (рис. 16). Суправентрикулярные тахикардии (СВТ), обусловленные ри-энтри в АВ узле или с дополнительными АВ путями, обычно проявляются коротким интервалом RP' (т. е. интервалом между зубцом P на поверхностной ЭКГ и предшествующим зубцом R; интервал RP' составляет <50% длительности интервала RR). Наоборот, такие СВТ, как предсердные тахикардии, атипичная форма АВ узлового ри-энтри (обсуждается ниже) и перманентная форма узловой реципрокной тахикардии (СВТ ри-энтри с медленно проводящим ретроградным дополнительным путем), обычно проявляются длинным интервалом RP' (≥50% интервала RR). При оценке тахикардий с широкими комплексами диссоциация зубцов P и комплексов QRS на поверхностной ЭКГ свидетельствует в пользу диагноза ЖТ (рис. 17). В то же время, связь 1:1 между зубцами P и комплексами QRS можно наблюдать при ЖТ либо СВТ с широкими комплексами QRS.

**Внутрипредсердное ри-энтри.** Внутрипредсердные тахикардии ри-энтри включают разнообразную группу аритмий. Аритмии ри-энтри могут возникать в любом месте в предсердиях, поражая пациентов со структурным заболеванием сердца или без такового. Поскольку субстратом ри-энтри обычно являются области рубцовой ткани, эти тахикардии называются *инцизионными тахикардиями ри-энтри* (28). Другая распространенная форма внутрипредсердного ри-энтри — трепетание предсердий (рис. 18). «Типичная» форма трепетания предсердий характеризуется особо устойчивой частотой от 250 до 300 ударов в минуту с продвижением импульса против часовой стрелки вокруг трикуспидального клапана, вниз по свободной стен-



**Рис. 19.** Схематическое изображение атриовентрикулярной (АВ) узловой тахикардии ри-энтри. Иллюстрации представляют две формы суправентрикулярной тахикардии, связанной с ри-энтри в АВ узле. Детали приведены в тексте. (Использовано с разрешения из источника 31.)

ке правого предсердия и вверх по межпредсердной перегородке. Когда проведение движется вверх по межпредсердной перегородке, каудально-краниальная активация проявляется направленными вверх волнами трепетания на поверхностной ЭКГ (отрицательными в нижних отведениях). Менее распространено трепетание по часовой стрелке, или «атипичное» трепетание в правом предсердии (в противоположном направлении).

Большинство внутripредсердных тахикардий ри-энтри не отвечает на введение аденозина,  $\beta$ -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов (5). За последнее десятилетие электрофизиологи существенно продвинулись в картировании и абляции предсердных тахикардий ри-энтри. Так же, как и при других тахикардиях ри-энтри, разрушение какой-либо части кольца приводит к прекращению тахикардии. Например, и типичная, и атипичная форма трепетания зависят от критического перешейка в основании правого предсердия с медленным проведением. Создание линейного абляционного повреждения от кольца трикуспидального клапана до нижней полой вены блокирует проведение вдоль этого перешейка и эффективно прекращает тахикардию.

**АВ узловая тахикардия ри-энтри.** За исключением трепетания и фибрилляции предсердий, типичная АВ узловая тахикардия ри-энтри является наиболее распространенной формой суправентрикулярной тахикардии. На нее приходится примерно 50–60% всех устойчивых СВТ у взрослых (29, 30). Обычно она проявляется в возрасте до 40 лет. Частота сердечных сокращений во время тахикардии обычно находится в диапазоне от 160 до 200 ударов в минуту, однако может сильно колебаться (от 100 до 300 ударов в минуту). Кольцо ри-энтри ограничивается пери-АВ-узловой областью, с anterogradным проведением по «медленному» пути и retrogradным проведением по «быстрому» пути (рис. 19) (31). В обычном случае быстрый путь имеет более длинный рефрактерный период, чем медленный путь. Поэтому ри-энтри формируется при блокаде преждевременного предсердного сокращения в быстром пути и его проведении через медленный путь. До момента достижения импульсом дистальной части медленного пути retrogradный путь восстанавливает возбудимость и способен проводить импульсы к предсердию, поддерживая аритмию путем вовлечения и активации медленного anterogradного пути. Атипичная



**Рис. 20.** Анатомические позиции медленного и быстрого путей. Задняя локализация «медленного» пути, в отдалении от компактного атриовентрикулярного (АВ) узла, делает его мишенью выбора для радиочастотной катетерной абляции. ВПВ — верхняя полая вена, НПВ — нижняя полая вена. ПЖ — правый желудочек, КС — каротидный синус, ПП — правое предсердие. (Использовано с разрешения из источника 35.)

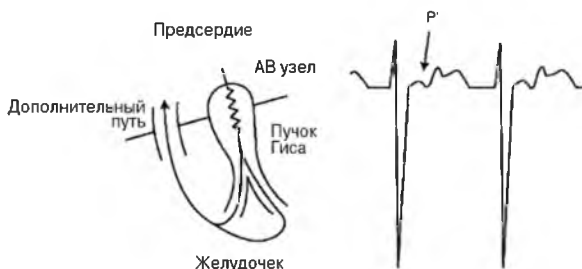
форма АВ узлового ри-энтри активирует эти ветки в противоположном направлении: антероградно проведение движется по быстрому пути, а ретроградно — по медленному. Как можно предсказать, типичная форма АВ узлового ри-энтри (с ретроградным проведением по быстрому пути) характеризуется коротким интервалом  $RP'$  на поверхностной ЭКГ. Атипичная форма АВ узлового ри-энтри проявляется длинным интервалом  $RP'$  (рис. 19). Электрофизиологическая особенность АВ узлового ри-энтри состоит в том, что ни предсердия, ни желудочки не являются обязательными компонентами кольца ри-энтри.

Аденозин эффективен для прекращения тахикардий ри-энтри, которые включают АВ узел. Эффект препарата опосредуется через активацию наружного калиевого канала  $I_{K(Ado, ACh)}$ , которая гиперполяризует АВ узел до примерно  $-90$  мВ и прекращает потенциал действия. Аденозин может прекращать тахикардию в любой ветви, однако чаще всего — в медленном пути (32, 33). Вагусные пробы (массаж каротидного синуса или проба Вальсальвы) также прекращают ри-энтри, зависимое от АВ узла, путем активации того же наружного калиевого канала  $I_{K(Ado, ACh)}$ .

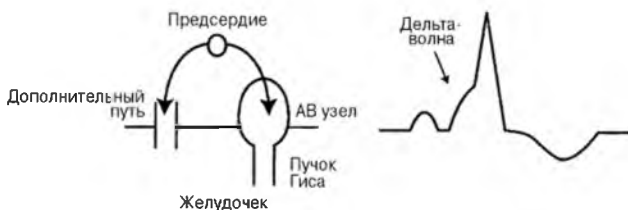
Медленный путь находится в области заднеперегородочного пространства межпредсердной перегородки и успешно поддается абляции (частота успеха  $> 95\%$ ; рис. 20) (34, 35). Эта локализация, отдаленная от компактного АВ узла, сводит к минимуму шансы на повреждение АВ узла во время абляции. Абляция быстрого пути также эффективно устраняет АВ узловое ри-энтри, однако сопряжена с относительно высоким риском полной АВ блокады.

**Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.** Аритмии ри-энтри, использующие дополнительное АВ соединение, представляют собой вторую по распространенности форму регулярных тахикардий с узкими комплексами (примерно 35% СВТ). Дополнительные пути состоят из мышечных мостиков вдоль колец трикуспидального и митрального клапанов, обеспечивающих патологическое электрическое соединение между предсердиями и желудочками. Электрофизиологические свойства большинства дополнительных путей напоминают таковые нормальной ткани предсердий. Поскольку мембранный потенциал в покое составляет примерно  $-90$  мВ, обычно дополнительные пути нечувствительны к вагусным пробам, аденозину и блокаторам кальциевых каналов.

Большинство дополнительных путей проводят импульсы только в одном направлении — ретроградно от желудочков до предсердий — и поэтому являются скрытыми во время синусового ритма (рис. 21). Наоборот, дополнительные пути с возможнос-



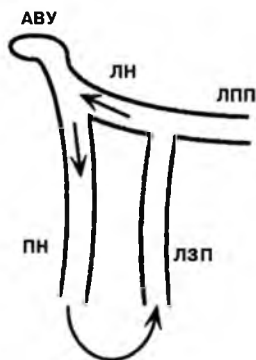
**Рис. 21.** Схематическое изображение ортодромной атриовентрикулярной тахикардии ритми.



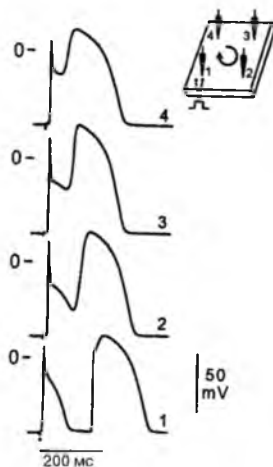
**Рис. 22.** Схема синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта во время нормального синусового ритма. Проведение через дополнительный путь активирует желудочек одновременно с проведением через АВ узел. Предвозбуждение желудочков через дополнительный путь создает волну  $\delta$ , видимую на поверхностной ЭКГ.

тью anterogradного проведения обычно проявляются предвозбуждением желудочков (известным как синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта). Во время синусового ритма проведение осуществляется одновременно вниз по АВ узлу и дополнительному пути (рис. 22). Предвозбуждение желудочков через дополнительный путь проявляется  $\delta$ -волной, удлиняющей комплекс QRS на поверхностной ЭКГ. Обычно интервал PR укорочен ( $<120$  мс) вследствие быстрого проведения через дополнительный путь. На ортодромную реципрокную тахикардию (anterogradное проведение через АВ узел и retrogradное проведение через дополнительный путь) приходится 90% аритмий ритми у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Эта аритмия может перейти в фибрилляцию предсердий, затем импульс может проводиться anterogradно через дополнительный путь. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта может вызывать развитие фибрилляции желудочков из-за быстрого проведения через дополнительный путь. Менее распространенная аритмия, антидромная реципрокная тахикардия (anterogradное проведение через дополнительный путь и retrogradное проведение через АВ узел), проявляется широким комплексом QRS на поверхностной ЭКГ.

Ритми с использованием дополнительного пути начинается с предсердной или желудочковой экстрасистолы. Например, преждевременный предсердный импульс может встретить на своем пути дополнительный путь, который не восстановил возбудимость после предыдущего сокращения, и поэтому может проводиться только через АВ узел и систему Гиса-Пуркинье. Когда импульс достигает желудочкового



**Рис. 23.** Кольцо ри-энтри в ножке пучка Гиса, использующее левый передний пучок (ЛПП) в качестве ретроградной ветви кольца и правую ножку (ПН) в качестве anterogradной ветви. АВУ — атриовентрикулярный узел, ЛН — левая ножка, ЛЗП — левый задний пучок. (Использовано с разрешения из источника 8.)



**Рис. 24.** Ри-энтри фазы 2 в модели препарата эпикарда собаки в условиях симуляции ишемии. Потенциал действия развивает нормальный купол (фаза 2) только в месте 4. Затем купол продвигается в направлении по часовой стрелке, с новым возбуждением мест 3, 2 и 1 и увеличивающимися задержками, генерирующими экстрасистолу типа ри-энтри. (Использовано с разрешения из источника 40.)

конца дополнительного пути, он может вовлекать дополнительный путь, с проведением до предсердия, завершая, таким образом, кольцо ри-энтри.

**Желудочковые аритмии ри-энтри.** Большинство желудочковых аритмий возникают у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда. Экспериментальные исследования позволяют предполагать, что механизм тахикардии зависит от времени инфаркта. В пределах первых 30–60 минут (ранней фазы) после острого инфаркта миокарда возникновению желудочковых аритмий ри-энтри способствуют состояние внутриклеточной и внеклеточной сред, а также вегетативный тонус (36). Автоматические идиовентрикулярные ритмы с типичной частотой в пределах 60–120 сокращений в минуту обычно наблюдаются в первые 6–10 ч (отсроченная фаза). После относительно спокойной второй фазы третья и заключительная стадия желудочковых аритмий (поздняя фаза) начинается через 48–72 ч после инфаркта и характеризуется частыми мономорфными тахикардиями вследствие ри-энтри в перинфарктной пограничной зоне. Вследствие наличия свойств негомогенного проведения в перинфарктной зоне создаются зоны медленного и быстрого проведения, вызывающие анизотропное ри-энтри и ри-энтри типа «8». Риск желудочковых аритмий ри-энтри поздней фазы сохраняется неопределенное время после инфаркта миокарда. Эти нарушения ритма являются причиной смерти примерно у половины пациентов, выживших после инфаркта миокарда. Электрофизиологические исследования и эндокардиальное картирование у человека показали, что мономорфная ЖТ, возникающая



поздно после инфаркта миокарда, вызывается областями замедленного проведения и диастолической активации. Эти аритмии могут индуцироваться или прекращаться с помощью кардиостимуляции, подтверждая идею о том, что механизм тахикардии является ри-энтри в пограничной зоне инфарцированного миокарда.

Другой пример желудочковой тахикардии ри-энтри, возникающей у пациентов с заболеваниями сердца, — ЖТ типа ри-энтри из ножки пучка Гиса. Она обычно наблюдается у пациентов с нарушениями функции системы Гиса-Пуркинье, полной или неполной блокадой ножки пучка Гиса во время синусового ритма, а также неишемической дилатационной кардиомиопатией. Частота ри-энтри в ножке пучка Гиса как причины устойчивой мономорфной ЖТ находится в диапазоне от менее 1 до 6% (37); эта форма ЖТ чаще всего имеет морфологию блокады левой ножки, с отклонением оси влево и вверх. Она обычно начинается с желудочкового преждевременного сокращения после паузы. Преждевременный импульс блокируется в ретроградном направлении в правой ножке, однако проводится ретроградно по левой ножке. Достигая пучка Гиса, он способен вовлечь правую ножку в антероградном направлении и затем проводится назад по левой ножке (рис. 23). Важно распознавать эту форму тахикардии, поскольку она легко поддается лечению методом радиочастотной катетерной абляции правой ножки.

**Функциональное ри-энтри** является механизмом возникновения желудочковых аритмий у пациентов с синдромом Бругада. У этих пациентов, впервые описанных в 1992 г. (38), на ЭКГ выявляют блокаду правой ножки пучка Гиса, нисходящую элевацию сегмента ST в правых прекардиальных отведениях ( $V_1$ – $V_3$ ), с нормальным интервалом QTc и без признаков структурного заболевания сердца. Элевация сегмента ST обусловлена относительно ранней реполяризацией эпикарда по отношению к эндокарду и является следствием большей экспрессии  $I_{to}$  и  $I_{Kr}$  в эпикарде. Имеются доказательства того, что синдром Бругада — это первичное электрическое заболевание. В некоторых семьях он связан с мутациями, приводящими к потере функции натриевого канала (SCN5A) (39). Это вызывает сдвиг наружу баланса токов в конце фазы 1 потенциала действия, что ведет к потере купола потенциала действия. Последующее укорочение потенциала действия в некоторых местах в эпикарде (однако не других местах) способствуют к формированию субстрата для ри-энтри в фазе 2. Ри-энтри фазы 2 изучали в модели симулированной ишемии у собаки (рис. 24) (40).

## ЛИТЕРАТУРА

- Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575–1586.
- Ackerman MJ, Clapham DE. Normal cardiac electrophysiology. In: Chien K, ed. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1999, pp 281–301.
- Surawicz B. Normal and abnormal automaticity. In: Rosen MR, Janse MJ, Wit AL, eds. *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Futura Publishing, Mount Kisco, NY, 1990, pp. 159–173.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: a conceptual approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:559–569.
- Markowitz SM, Stein KM, Mittal S, et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:489–502.
- DiFrancesco D, Angoni M, Maccafferri G. The pacemaker current in cardiac cells. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1995, pp 86–103.
- Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 1993;87:382–390.
- Jalife J, Delmar M, Davidenko J, et al. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*. Futura Publishing, Armonk, NY, 1999.
- Currant ME, Sanguinetti MC, Keating MT. Molecular basis of inherited cardiac arrhythmias. In: Chien K, ed. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1999, pp 302–311.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59–68.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. II. Accessi sincopaliper fibrillazione ventricolare parossistica. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963;45:656–683.
- Vård OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103–106.
- Glaaser W, Kass RS, Clancy CE. Mechanisms of genetic arrhythmias: from DNA to ECG. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:259–270.
- Keating MT. The long QT syndrome: a review of recent molecular genetic and physiologic discoveries. *Medicine* 1996;75:1–5.

15. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-784.
16. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ Res* 1994;74:1097-1113.
17. Han X, Ferrier GR. Contribution of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange to stimulation of transient inward current by isoproterenol in rabbit cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1995;76:664-674.
18. Lerman BB, Beardinelli L, West GA, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation* 1986;74:270-280.
19. Lerman BB, Stein K, Engelstein ED, et al. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 1995;92:421-429.
20. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Mechanisms of idio-pathic left ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:571-583.
21. Cheung JW, Lerman BB. CVT-510: a selective A1 adenosine receptor agonist. *Cardiovasc Drug Res* 2003;21:277-292.
22. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, et al. Catecholamine-facilitated reentrant ventricular tachycardia: uncoupling of adenosine's antiadrenergic effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:17-26.
23. Priori SG, Napolitano CN, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
24. Laitinen PJ, Brown DM, Pilgpo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-490.
25. Laitinen PJ, Swan H, Kontula K. Molecular genetics of exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: identification of three novel cardiac ryanodine receptor mutations and two common catequesterin 2 amino-acid polymorphisms. *Eur J Hum Genet* 2003;11:888-891.
26. Prystowsky EN, Klein GJ. Mechanism of tachycardia. In: Prystowsky E, Klein G, eds. *Cardiac Arrhythmias: An Integrated Approach for the Clinician*. McGraw-Hill, New York, 1994. pp 81-95.
27. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 1988;62:811-832.
28. Lesh MD, Kalman JM. To fumble flutter or tackle "tach"? Toward updated classifiers for atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:460-466.
29. Josephson ME, Kastor JA. Supraventricular tachycardia: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1977; 87:346-358.
30. Wu D, Denes P. Mechanisms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Arch Intern Med* 1975;135:437-442.
31. Benditt D, Reyes W, Gornick C, et al. Supraventricular tachycardias: recognition and treatment. In: Naccarelli G, ed. *Cardiac Arrhythmias: A Practical Approach*. Futura, Mount Kisco, NY, 1991. pp. 135-176.
32. DiMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, et al. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:417-425.
33. Lerman BB, Greenberg M, Overholt ED, et al. Differential electrophysiologic properties of decremental retrograde pathways in long RP tachycardia. *Circulation* 1987; 76:21-31.
34. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. *Circulation* 1999; 99:262-270.
35. Kalbfleisch SJ, Morady F. Catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In: Zipes D, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1995. pp. 1477.
36. Scherlag BJ, et al. Sherif N, Hope R, et al. Characterization and localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Circ Res* 1974;35:372-383.
37. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989;79:256-270.
38. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
39. Chen Q, Kirsch G, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
40. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996; 32:593-603.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575-1586.

Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, et al. Ventricular arrhythmias in normal hearts. *Cardiol Clin* 2000;18:265-291.

Glaeser IW, Kass RS, Clancy CE. Mechanisms of genetic arrhythmias: from DNA to ECG. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:259-270.

Zipes DP, Jalife F, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2000, chapters 40, 70, 72, and 94.

Jalife J, Delmar M, Davidenko J, et al. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*. Futura Publishing, Armonk, NY, 1999.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AB	— атриовентрикулярный
ВТПЖ	— выносящий тракт правого желудочка
ЖТ	— желудочковая тахикардия
КПЖТ	— катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия
ППД	— поздняя постдеполяризация
РПД	— ранняя постдеполяризация
СВТ	— суправентрикулярные тахикардии
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЭКГ	— электрокардиограмма

*Davendra Mehta, MD, PhD***ТАХИАРИТМИИ**

Использование новых средств диагностики и лечения позволило осуществить революцию ведения больных с аритмиями сердца. Разработка и усовершенствование средств медикаментозной и немедикаментозной терапии, в особенности радиочастотной катетерной абляции и новых имплантируемых устройств, обеспечило лучшее лечение, подавление и часто излечение рефрактерных и жизненно опасных аритмий сердца. Более того, катетерная абляция помогла лучше раскрыть патофизиологию этих аритмий. В этом разделе ведение больных с аритмиями разделено на тахи- и брадиаритмии. Тахиаритмии лечат с помощью антиаритмических препаратов, радиочастотной катетерной абляции и имплантируемых устройств. Брадиаритмии преимущественно лечат кардиостимуляторами.

**СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ АРИТМИИ*****Синусовая тахикардия***

Причиной патологической синусовой тахикардии являются экстракардиальные факторы, такие как лихорадка, гипотензия, анемия, тиреотоксикоз, гиповолемия, легочные эмболии, шок, или увеличение потребностей миокарда в связи с инфарктом миокарда или застойной сердечной недостаточностью. Синусовую тахикардию могут вызывать такие препараты, как атропин, кофеин, никотин, изопротеренол, гормоны щитовидной железы, аминофиллин. Несоответствующую (чрезмерную) синусовую тахикардию определяют как синусовую тахикардию без какой-либо очевидной причины (1). Это непароксизмальное состояние, которое обычно проявляется как чрезмерно высокая частота синусового ритма в покое, с ее значительным увеличением при минимальной активности. Она часто сопровождается тревожными расстройствами и синдромом пролапса митрального клапана. Хотя механизмы остаются неопределенными, одним из способствующих этому состоянию факторов является дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим контролем (1).

Лечение синусовой тахикардии обычно предусматривает коррекцию причины. Например, при инфекциях используют антибиотики, при гипотензии — замещение жидкости, при тиреотоксикозе —  $\beta$ -блокаторы и антигиреоидные препараты. Тяжелее вести пациентов с несоответствующей синусовой тахикардией. К средствам первой линии относят  $\beta$ -блокаторы, которые нередко позволяют контролировать синусовый ритм и ассоциированные симптомы. У пациентов с противопоказаниями к применению  $\beta$ -блокаторов полезны блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил или дилтиазем. У пациентов, которые не реагируют на терапию  $\beta$ -блокаторами или блокаторами кальциевых каналов, модификация синоатриального узла

посредством радиочастотной катетерной абляции обеспечивает замедление синусового ритма. Катетерная абляция для модификации синусового узла ассоциируется с низким риском возникновения потребности в проведении постоянной кардиостимуляции. Хотя начальная частота успеха модификации синусового узла высока, имеется значительная частота возникновения рецидивов.

### **Синоатриальная тахикардия ри-энтри**

Среди пациентов с суправентрикулярными тахикардиями менее 5% — это больные с ри-энтри в синусовом узле. Это состояние обычно ассоциируется со структурным заболеванием сердца, а в некоторых случаях — с атриовентрикулярной (АВ) узловой реципрокной тахикардией. Диагноз подозревают, если зубцы Р во время тахикардии идентичны зубцам Р во время синусового ритма и имеют подобную связь с комплексами QRS, а также при внезапном прекращении тахикардии. Диагноз подтверждают при электрофизиологическом исследовании (2). Синоатриальную тахикардию ри-энтри можно прекратить путем внутривенного введения аденозина, верапамила или  $\beta$ -блокаторов. Пероральная терапия блокаторами кальциевых каналов и  $\beta$ -блокаторами может использоваться для предотвращения повторных эпизодов. Радиочастотная катетерная абляция высокоэффективна для лечения ри-энтри в синусовом узле (3). Постоянный кардиостимулятор обычно не требуется, поскольку повреждения в области синусового узла приводят к модификации узла без потери его автоматизма. Риск полной потери функции синусового узла при радиочастотной катетерной абляции действительно минимальный.

### **Предсердная тахикардия**

Предсердные тахикардии могут быть связаны с автоматизмом, ри-энтри или триггерной активностью (4). Во время этих тахикардий частота предсердного ритма составляет обычно от 150 до 200 сокращений в минуту (5). Морфология зубца Р зависит от места происхождения тахикардии. Обычно зубец Р находится во второй половине интервала RR (длинный интервал RP). Эти тахикардии обычно ассоциированы со структурным заболеванием сердца, таким как кардиомиопатия, легочное сердце или ранее перенесенный инфаркт миокарда. Важно осознавать, что устойчивая предсердная тахикардия может индуцировать кардиомиопатию. Возможность развития кардиомиопатии, связанной с тахикардией, следует рассматривать у любого пациента с предсердной тахикардией и дилатационной кардиомиопатией (6). Лечение тахикардии обеспечивает полное восстановление функции левого желудочка. Возможность диагноза интоксикации дигиталисом должна всегда рассматриваться при сочетании предсердной тахикардии и АВ блокады (7).

Ведение больных включает лечение фонового состояния, такого как сердечная недостаточность, легочное сердце или интоксикация дигоксином. У пациентов с устойчивой тахикардией и частым ритмом желудочков для уменьшения частоты ответа желудочков могут использоваться  $\beta$ -блокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Препараты класса Ia, Ic или III могут применяться как попытка прекращения тахикардии (табл. 1). Выбор препаратов зависит от функции левого желудочка; у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка следует избегать антиаритмических препаратов класса Ia и Ic, что связано с высоким риском проаритмии. Соталол используется при нормальной или слегка нарушенной функции левого желудочка. Амиодарон является препаратом выбора при умеренной или тяжелой дисфункции левого желудочка. Новый антиаритмический препарат класса III дофетилид также представляет альтернативу и может использоваться у пациентов с сердечной не-

**Таблица 1**  
**Классификация антиаритмических препаратов по Vaughan Williams**

---

<b>Класс I</b> (преимущественно угнетающие быстрый натриевый канал)
<i>Ia</i>
Прокаинамид
Хинидин
<i>Ib</i>
Лидокаин
Мексилетин
<i>Ic</i>
Флекаинид
Пропафенон
<b>Класс II</b> (антагонисты $\beta$ -адренорецепторов)
<i>Кардиоселективные</i>
Метопролол
Атенолол
Ацебуталол
<i>Неселективные</i>
Пропранолол
Надолол
Пиндолол
Тимолол
<b>Класс III</b> (преимущественно действуют на калиевые каналы и удлиняют реполяризацию)
<i>Используемые внутривенно</i>
Ибутилид
<i>Используемые перорально</i>
Соталол (также имеет свойства класса II)
Амиодарон (также имеет свойства классов I, II и IV)
Дофетилид
<b>Класс IV</b> (блокаторы кальциевых каналов)
Дилтиазем
Верапамил

---

достаточностью (8). Если не выявлен корригируемый этиологический фактор, при возвратных предсердных тахикардиях методом выбора будет радиочастотная катетерная абляция.

### **Узловая тахикардия (АВ узловая и АВ реципрокная тахикардия)**

Двумя важнейшими причинами узловой тахикардии являются АВ узловое ринтри и АВ обходные тракты. Другие, менее распространенные причины регулярной тахикардии с узкими комплексами — это предсердная тахикардия и трепетание предсердий. Если частота желудочкового ритма составляет от 140 до 160 сокращений в минуту, следует рассмотреть возможность трепетания предсердий с блокадой 2:1.

### **Неотложное ведение больных**

Неотложное ведение больных включает сначала попытку вагусной пробы, причем наиболее эффективной является проба Вальсальвы. При выполнении в горизонтальном положении вскоре после возникновения тахикардии 70% суправентрикулярных тахикардий прекращаются после пробы Вальсальвы (9). Из препаратов для неотложной помощи используют внутривенный аденозин, верапамил и дилтиазем. Поскольку период полувыведения аденозина составляет от 3 до 5 с, он является средством выбора (10). Аденозин вводят в виде быстрого болюса в дозе 6 мг; при отсутствии эффекта можно ввести 12 мг. Более низкие дозы применяют у молодых пациентов или на фоне приема дипиридамола, который угнетает распад аденозина. Высокие дозы необходимы у пациентов с медленным периодом циркуляции, шунтированием крови слева направо, а также при фоновой терапии

**Таблица 2**  
**Медикаментозное лечение суправентрикулярной тахикардии**

Препараты	Доза	Эффективность	Предостережения / побочные эффекты
<i>Острая конверсия ритма (используются внутривенно)</i>			
Верапамил	5–12 мг	>85%	Избегать при тахикардии с широкими комплексами
Дилтиазем	17–25 мг	>85%	Избегать при тахикардии с широкими комплексами
Аденозин	6–18 мг	95%	Доза меньше при фоновой терапии дипиридамолом
АТФ	6–30 мг	>90%	Подобно аденозину
Эсмолол	35–50 мг	50%	Осторожно при бронхиальной астме и гипотензии
Пропранолол	4–16 мг	50%	Подобно эсмололу
Амиодарон	300 мг	80%	Замедленное начало действия
<i>Хроническое подавление (используются перорально)</i>			
Верапамил	240–480 мг	>70%	Брадикардия и гипотензия
Дилтиазем	90–270 мг	60%	Брадикардия и гипотензия
Надолол	80–160 мг	>60%	Побочные эффекты β-блокаторов
Прокаинамид	1–2 г	>60%	Проаритмия, гипотензия
Флекаинид	200–300 мг	>70%	Высокая вероятность проаритмии
Пропафенон	450–900 мг	>75%	Проаритмия, β-блокирующие эффекты
Соталол	240–320 мг	>70%	β-блокирующие эффекты, удлинение интервала QT
Амиодарон	200–600 мг	75%	Кумулятивное действие

метилксантинами. Транзиторными побочными эффектами являются покраснение лица, дискомфорт в грудной клетке, затруднение дыхания и АВ блокада. Применения аденозина следует избегать у пациентов с бронхиальной астмой, что обусловлено риском бронхоспазма. Вместо этого необходимо применять верапамил или дилтиазем. Аденозин можно безопасно применять у пациентов, получающих другие кардиальные средства, такие как дигоксин, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Препарат эффективен для прекращения 98% суправентрикулярных тахикардий, вызванных ри-энтри в АВ узле или при наличии обходных АВ трактов. Использование аденозина при предсердных тахикардиях обычно приводит к возникновению АВ блокады на фоне сохраняющейся тахикардии; однако примерно 40% предсердных тахикардий также прекращаются на фоне аденозина. При подозрении на трепетание предсердий введение аденозина полезно для подтверждения диагноза, поскольку он увеличивает степень АВ блокады, что позволяет отчетливо идентифицировать волны трепетания.

### **Хроническое подавление**

В таблице 2 приведены препараты, используемые для хронического подавления суправентрикулярных тахикардий (11). Дигоксин имеет ограниченную роль. У пациентов, у которых частью кольца ри-энтри является АВ узел (АВ узловое ри-энтри, АВ реципрокная тахикардия с дополнительным трактом), начальным терапевтическим средством должен быть препарат, блокирующий АВ узел, такой как β-блокатор или блокатор кальциевых каналов. Антиаритмические препараты класса I или II используются только у пациентов, не отвечающих на средства, блокирующие АВ узел. При суправентрикулярных тахикардиях, не вовлекающих АВ узел, средства, блокирующие АВ узел, могут замедлить желудочковый ответ, однако не подавляют тахикардию. У таких пациентов для подавления аритмии могут применяться прокаинамид (класс Ib), флекаинид (класс Ic), пропафенон (класс Ic), амиодарон (класс III), дофетилид (класс III) или соталол (класс III). Выбор подходящего средства терапии проводится после подробной оценки клинического состояния в отношении вероятного механизма аритмии, наличия или отсутствия заболевания сердца. Препарат класса

Is, такой как флекаинид, является средством выбора у пациентов с резистентной суправентрикулярной тахикардией, обусловленной дополнительным путем. Наличие свойств блокаторов натриевых каналов позволяет селективно блокировать проведение в дополнительных путях. Препараты класса III, имеющие свойство блокировать калиевые каналы и пролонгировать рефрактерный период предсердий, также высокоэффективны для подавления предсердных тахиаритмий: предсердной тахикардии, трепетания и фибрилляции предсердий (11).

Результаты CAST и других исследований эффективности антиаритмической терапии показали повышение риска желудочковой проаритмии при применении антиаритмических препаратов класса I у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда (12). Итак, использование антиаритмических препаратов класса I для лечения суправентрикулярных аритмий должно ограничиваться категорией пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе или дисфункции левого желудочка. У пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка или гипертрофией желудочков в анамнезе суправентрикулярную тахикардию лечат препаратами класса III соталолом или амиодароном, поскольку при их применении вероятность возникновения желудочковой проаритмии и повышения смертности в указанных популяциях пациентов с высокой степенью риска ниже. Поскольку безопасным и эффективным средством терапии является катетерная абляция, при наличии выбора между длительной медикаментозной терапией с ее потенциальной токсичностью и катетерной абляцией большинство пациентов отдадут предпочтение последней.

### ***Радиочастотная катетерная абляция***

Радиочастотная катетерная абляция является средством выбора для длительного ведения пациентов с суправентрикулярными тахикардиями. Большинство суправентрикулярных тахикардий, в том числе АВ узловая реципрокная тахикардия, АВ реципрокная тахикардия вследствие наличия дополнительного пути проведения, все типы трепетания предсердий, внутрипредсердная реципрокная тахикардия, синоатриальное ри-энтри и автоматические предсердные тахикардии потенциально излечимы при применении методики радиочастотной катетерной абляции (таблица 3). Она является средством первой линии и предлагается всем пациентам с суправентрикулярной тахикардией, что связано с ее безопасностью, выгодным соотношением «стоимость/эффективность» и возможностью устранения фонового механизма аритмии с минимальным риском осложнений.

Методика предусматривает применение радиочастотного тока из внешнего генератора через катетер в месте нахождения дополнительного пути, медленного пути АВ узла, или картированного источника предсердной тахикардии, что приводит к коагуляционному некрозу посредством контролируемого образования тепла. Катетерная абляция выполняется во время электрофизиологической процедуры после определения механизма суправентрикулярной тахикардии и уточнения оптимального места абляции. Поскольку применение радиочастотной энергии к сердцу приводит к очень незначительному дискомфорту, общая анестезия не является необходимой. Большинство (95%) пациентов возвращаются домой на следующий день после катетерной абляции. При АВ узловых реципрокных тахикардиях и АВ реципрокных тахикардиях частота достижения успеха катетерной абляции составляет от 95 до 98%, а при предсердных тахикардиях и трепетании предсердий — от 80 до 90%. Применение методик трехмерного картирования позволило еще более повысить вероятность успешной катетерной абляции, что связано с более точной локализацией

Таблица 3

**Показания для катетерной абляции суправентрикулярной тахикардии (СВТ)****Традиционные**

Рефрактерность к препаратам  
 Синдром ВПУ с возвратными СВТ  
 Синдром ВПУ с высоким риском (короткий рефрактерный период)  
 Женщины детородного возраста

**Более новые**

Любой пациент с СВТ, которому проведено электрофизиологическое исследование  
 Молодые пациенты  
 СВТ у профессиональных категорий с высоким риском (водители автобусов, пилоты самолетов)  
 Предпочтение пациентом не препаратов, а катетерной абляции

Синдром ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

субстрата аритмии. Частота возникновения осложнений катетерной абляции составляет менее 2–3%. Возможные осложнения: право- или левосторонний тромб, тромбоэмболические события, тампонада сердца, АВ блокада, сосудистые события (кровотечение или гематома), а также спазм коронарной артерии (13).

**КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ТАХИКАРДИЙ**

**АВ узловая реципрокная тахикардия.** Катетерная абляция высокоэффективна для излечения АВ узловой реципрокной тахикардии, наиболее распространенной формы суправентрикулярной тахикардии. Предпочтительной методикой модификации функции АВ узла для излечения АВ узловой реципрокной тахикардии является абляция медленного пути (14). Абляция проводится под анатомическим контролем в области между устьем коронарного синуса и АВ узлом. Применение радиочастотного тока в месте локализации медленного пути приводит к транзиторному узловому ритму. Успешная абляция медленного пути не изменяет интервал PR или ретроградное венкуло-атриальное проведение. Риск полной АВ блокады составляет менее 3%, что существенно ниже, чем при абляции быстрого пути; кроме того, отмечается большая вероятность долговременного успеха при абляции медленного пути. Абляция быстрого пути выполняется в регионе АВ узла — пучка Гиса в передневерхней части трикуспидального кольца. Абляция быстрого пути приводит к удлинению интервала PR и потере ретроградного проведения. При этом риск возникновения АВ блокады — 5%. Данную процедуру выполняют у незначительной части пациентов, у которых абляция медленного пути не была успешной.

**Дополнительные пути.** Наличие дополнительных путей может приводить к ортодромным тахикардиям, антидромным тахикардиям или фибрилляции предсердий с преэкситацией. Сочетание фибрилляции предсердий с преэкситацией ассоциируется с существенным риском желудочковых аритмий. Абляция дополнительных путей обеспечивает излечение при всех аритмиях, ассоциированных с этими путями, и является одной из наиболее «благодарных» процедур в инвазивной электрофизиологии сердца (рис. 1) (15). После картирования АВ кольца катетер размещают в месте дополнительного пути. Применяют радиочастотный ток для селективного прижигания пути. Абляция левосторонних дополнительных путей может выполняться через бедренную артерию путем продвижения катетера через аортальный клапан и АВ кольцо либо через транссептальный путь. Использование определенного подхода зависит от предпочтения оператора; однако транссептальному подходу отдают предпочтение у более молодых и пожилых пациентов с высоким риском осложнений при ретроградной катетеризации артерии (16). Правосторонние дополнительные пути можно подвергать абляции через бедренную вену или правую внутреннюю яремную вену.





**Рис. 1.** Поверхностная ЭКГ и внутрикардиальные электрограммы у пациента с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Начало радиочастотной абляции в месте дополнительного пути (указано стрелкой) приводит к нормализации комплекса QRS. Дельта-волна исчезает, и интервал PR становится нормальным.

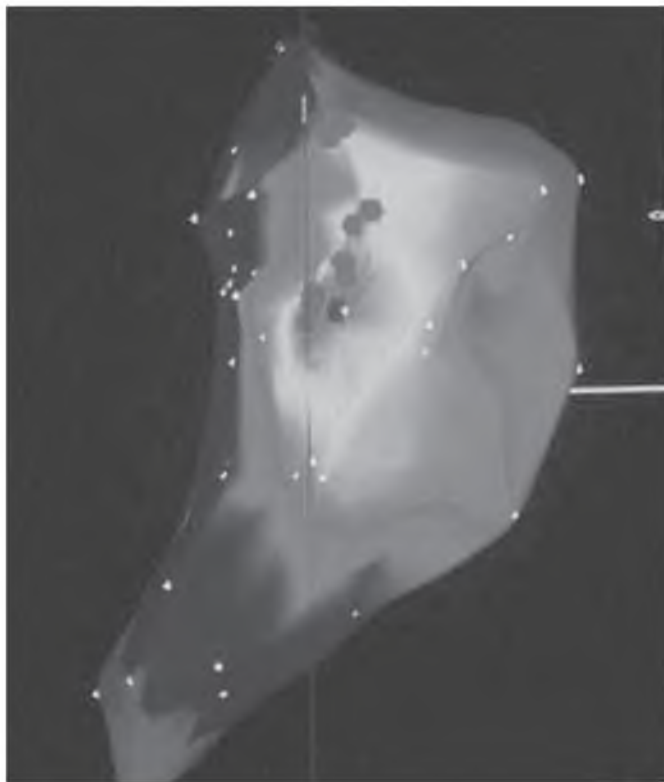
Частота достижения успеха при абляции дополнительных путей составляет от 95 до 98%, а частота рецидивов — от 2 до 5%. Учитывая успешность и простоту процедуры, катетерную абляцию следует предлагать всем пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, имеющим симптомы, либо которым электрофизиологическое исследование выполняется по другим причинам.

**Предсердная тахикардия и синоатриальное ри-энтри.** Фокальные предсердные тахикардии являются менее распространенными формами СВТ. У 70–80% пациентов в электрофизиологической лаборатории можно картировать фокус в предсердии с его дальнейшей успешной абляцией. Локализацию места абляции устанавливают в месте наиболее ранней активации предсердий во время тахикардии. Абляция также успешна у большинства пациентов с реципрокными предсердными тахикардиями (17). Кольца ри-энтри и области замедленного проведения определяют по средне-диастолическим потенциалам и с помощью «вовлекающего» картирования. Абляция областей замедленного проведения особенно успешна для точного картирования предсердных тахикардий (рис. 2; см. цветную вкладку 6). Для некоторых пациентов с предсердными тахикардиями, которые не излечиваются методом абляции фокуса в предсердии, успешным средством контроля симптомов является паллиативная абляция АВ узла и имплантация постоянного кардиостимулятора. У пациентов с «тахикардиомиопатией» контроль частоты желудочковых ответов путем абляции АВ узла и имплантации кардиостимулятора также восстанавливает функцию желудочков.

Катетерная абляция высокоэффективна у пациентов с синоатриальной реципрокной тахикардией. Повреждения наносят в области наиболее ранней активации предсердий в верхней части правого предсердия, предположительно — в области синусового узла. Примечательно, что катетерная абляция синоатриальной реципрокной тахикардии не изменяет нормальную функцию синусового узла (2).

### **Трепетание предсердий**

Трепетание предсердий можно прекратить путем электрической или химической кардиоверсии либо с помощью сверхчастой стимуляции предсердий (18). Для прекращения трепетания предсердий успешными часто являются низкоэнергетические разряды 50–100 Дж. Химическая кардиоверсия может осуществляться



**Рис. 2.** Электроанатомическое картирование правого предсердия при автоматической предсердной тахикардии. Время предсердных электрограмм кодируется различными цветами. Красные области представляют места ранней активации. Применение радиочастотного тока (синие точки) в месте наиболее ранней активации обеспечивает прекращение тахикардии (см. цветную вкладку б).

пероральными препаратами класса I. Более быстрая кардиоверсия достигается при внутривенном введении ибутилида, позволяющем восстановить ритм у 60% пациентов с трепетанием предсердий (19). Типичное, или типа I трепетание предсердий (при котором на 12-канальной ЭКГ присутствуют «пилообразные» или типа «забор-пикет» волны P в нижних отведениях и положительные волны P в отведении V1) также можно прекратить с помощью подавляющей стимуляции предсердий (18). Подавляющая стимуляция особенно полезна незамедлительно после кардиохирургического вмешательства, поскольку у пациентов после операции в предсердиях имеются эпикардальные катетеры. Стимуляция предсердий может выполняться через трансвенозный проводник либо пищеводное отведение. Длительная медикаментозная терапия трепетания предсердий напоминает таковую при фибрилляции предсердий и обсуждается ниже. Пациенты с устойчивым трепетанием предсердий имеют определенный риск тромбоэмболических осложнений, хотя он ниже, чем при фибрилляции предсердий. Несмотря на такой более низкий риск, рекомендации в отношении антикоагуляции идентичны таковым при фибрилляции предсердий.

Трепетание предсердий типа I (типичное) обусловлено кольцом макрори-энтри вокруг кольца трикуспидального клапана (20). Диагноз подтверждается с помощью 20-электродного катетера, размещенного вокруг трикуспидального клапана. Кольцо активируется в направлении против часовой стрелки. Импульс распространяется

вперед в области пучка Гиса, затем в переднезаднем направлении вдоль боковой стенки, после чего следует активация справа налево задней части кольца трикуспидального клапана. Область замедленного проведения у этих пациентов распространяется от заднебоковой области свободной стенки правого предсердия до нижней заднесрединной (септальной) области правого предсердия. Блокада проведения, индуцированная методом радиочастотной катетерной абляции между нижней частью правого предсердия и устьем коронарного синуса, ассоциируется с прекращением трепетания предсердий и длительным излечением (20). Немедленный успех при катетерной абляции достигается у примерно 95% пациентов с трепетанием предсердий типа I (21). Атипичное трепетание предсердий связано с движением импульса по часовой стрелке, через верхний конец *crista terminalis*, или с кольцом в левом предсердии, либо обусловлено множественными, плохо определенными кольцами (22, 23). Электроанатомическое картирование особенно полезно для выявления пути ри-энтри при атипичном трепетании предсердий. Для установления области замедленного проведения требуется подробная активация и «вовлекающее» картирование левого и правого предсердий. После этого катетерная абляция часто оказывается успешной.

### **Фибрилляция предсердий**

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенная устойчивая аритмия, наблюдаемая в клинической практике. Ее распространенность драматически увеличивается с возрастом. У лиц в возрасте более 65 лет она составляет примерно 6%; 85% пациентов с фибрилляцией предсердий имеют возраст более 65 лет (22). У пожилых лиц эта аритмия приводит к значительной заболеваемости, связанной, прежде всего, с тромбоэмболическими осложнениями. Неклапанная фибрилляция предсердий ассоциируется с четырех-пятикратным повышением риска инсульта (25). Хотя риски, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, четко установлены, ведение многих аспектов фибрилляции предсердий до конца не определено. Тяжесть симптомов фибрилляции предсердий зависит от частоты сокращений желудочков, природы и степени распространенности фонового заболевания сердца, функции желудочков (систолической и диастолической), иногда — от запускающего фактора. Симптоматика включает нерегулярное сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке, головокружение или слабость. В тяжелых случаях возможны симптомы сердечной недостаточности, стенокардии или синкопе. Начальным проявлением может быть инсульт или системная эмболия. Иногда аритмия остается бессимптомной и распознается при обращении за медицинской помощью ввиду другой проблемы. У пациента с первым эпизодом фибрилляции предсердий требуется тщательное клиническое обследование для выявления любых ассоциированных клинических состояний, таких как застойная сердечная недостаточность, активная ишемия миокарда, болезнь перикарда, значимое заболевание клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, острое легочное сердце и синдром преэкситации.

Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий включает контроль частоты сокращений желудочков, восстановление синусового ритма, антикоагуляцию для предотвращения тромбоэмболических осложнений и длительное лечение (26). Следует предпринять попытку коррекции фоновой патологии сердца, если это возможно. Например, если причиной фибрилляции предсердий является острая легочная эмболия, антикоагуляция обеспечит снижение давления в легочной артерии, что улучшит контроль ритма желудочков и очень часто будет приводить к спонтанному восстановлению синусового ритма. Хотя основой длительного ведения

фибрилляции предсердий остаются препараты, все более ценным становится использование устройств (кардиостимуляторов и дефибрилляторов) и особенно катетерных вмешательств.

### **Контроль желудочкового ритма**

Пациентам с гемодинамическими нарушениями следует немедленно провести электрическую кардиоверсию (26). Кардиоверсия — это жизнеспасующее вмешательство у пациентов с сочетанием синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и фибрилляции предсердий, у которых большая частота ритма желудочков повышает риск фибрилляции желудочков. У этих пациентов крайне вредным является применение препаратов, блокирующих АВ узел. Верапамил укорачивает рефрактерный период дополнительного пути, что увеличивает частоту ритма желудочков и может привести к фибрилляции желудочков.

При достаточно стабильном состоянии начальное лечение направлено на уменьшение симптомов путем замедления частоты желудочкового ритма блокаторами АВ узла, такими как дилтиазем, верапамил,  $\beta$ -блокаторы или дигоксин. Все эти препараты могут назначаться внутривенно. Выбор препарата зависит от клинической ситуации. У пациентов с незначительными симптомами адекватным может быть применение  $\beta$ -блокаторов, в то время как у пациентов с хроническим заболеванием легких и умеренными симптомами препаратом выбора является внутривенный дилтиазем. У пациентов с сердечной недостаточностью следует осторожно применять блокаторы кальциевых каналов и  $\beta$ -блокаторы, ввиду риска гипотензии. Для контроля желудочкового ритма очень важно при необходимости проводить сопутствующее лечение сердечной недостаточности, заболевания легких и инфекций в грудной клетке. Длительные периоды частого желудочкового ритма могут приводить к «тахикардиомиопатии». Возможность данного диагноза необходимо всегда иметь в виду у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и хронической фибрилляцией предсердий (27). Когда препараты не обеспечивают контроль ритма желудочков, следует предпринять радиочастотную катетерную абляцию АВ узла с имплантацией частотно-адаптивного желудочкового кардиостимулятора (VVIR). После катетерной абляции АВ узла по поводу пароксизмальной фибрилляции предсердий используются двухкамерные стимуляторы с возможностью переключения режима на стимуляцию желудочков в случае возникновения фибрилляции предсердий. У пациентов с «тахикардиомиопатией» абляция АВ узла и имплантация кардиостимулятора восстанавливают функцию левого желудочка. Если после абляции АВ узла сохраняется фибрилляция предсердий, необходимо пожизненно продолжать антикоагуляцию для предотвращения тромбозомболических осложнений.

### **Восстановление синусового ритма**

Возможность восстановления синусового ритма у пациентов, не получающих антикоагулянты, следует рассматривать при недавнем (менее 48 ч) возникновении фибрилляции предсердий, особенно если она ассоциируется с умеренными симптомами. При выполнении кардиоверсии в пределах 48 ч риск тромбозомболических осложнений минимальный. Могут использоваться электрическая и химическая кардиоверсия. Кардиоверсия прямым током успешна у 90–95% пациентов. Это безопасная процедура, однако при ее выполнении требуется внутривенная седативная терапия. Применение волны бифазного шока увеличило вероятность успеха внешней кардиоверсии; у большинства пациентов возможна кардиоверсия с низкоэнергетическими шоками 100 Дж. Химическая кардиоверсия предпринимается с помощью

Таблица 4

**Факторы риска тромбэмболических осложнений при фибрилляции предсердий**

1. Ревматическая болезнь клапанов сердца.
2. Сердечная недостаточность в настоящее время или в анамнезе.
3. Инсульт или транзиторная ишемическая атака в настоящее время или в анамнезе.
4. Эхокардиографические признаки систолической дисфункции.
5. Сахарный диабет.
6. Гипертрофическая кардиомиопатия.
7. Артериальная гипертензия.

	Рекомендации по антитромботической терапии	
	Без факторов риска	Один или более факторов риска
Возраст < 65 лет	Аспирин/без терапии	Варфарин
Возраст 65–75 лет	Аспирин	Варфарин
Возраст > 75 лет	Варфарин	Варфарин

внутривенного ибутилида (19). Это препарат класса III короткого действия, который удлиняет интервал QT путем воздействия на калиевые каналы. Успех достигается у 60–70% пациентов с недавно возникшими предсердными аритмиями. Препарат более эффективен при трепетании, чем при фибрилляции предсердий. Внутривенное введение ибутилида ассоциируется с 3–5% риском пируэт-тахикардии, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка и относительной гипокалиемией и/или гипомагниемией. После введения ибутилида необходимо тщательное наблюдение в течение 3–4 ч (19).

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**Персистирующая фибрилляция предсердий.** Многофакторный анализ пяти больших рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий позволил выявить шесть независимых предикторов инсульта: перенесенный ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака, диабет в анамнезе, гипертензия в анамнезе, возраст более 75 лет, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, инфаркт миокарда в анамнезе (таблица 4) (28). У пациентов в возрасте менее 60 лет без приведенных выше факторов риска вероятность кровотечения на фоне длительной антикоагуляции (0,5% в год) превышает риск инсульта. У пациентов в возрасте более 65 лет в сочетании с факторами риска вероятность инсульта больше, чем риск кровотечения, и поэтому следует предпринять оральную антикоагуляцию варфарином. Показано, что увеличение левого предсердия также является фактором риска (28). В то же время антикоагуляция показана всем пациентам с клапанным заболеванием сердца и фибрилляцией предсердий. Варфарин с соответственно подобранной дозой высокоэффективен для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, однако прием этого препарата требует частого контроля крови. Недавно показано, что пероральный прямой ингибитор тромбина ксимелагатран, использованный в фиксированных дозировках, так же эффективен, как и варфарин с соответствующим подбором дозы (29). Его применение не требует контроля интенсивности антикоагуляции. Препарат может оказаться эффективным и удобным средством антикоагуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском тромбэмболии.

**Пароксизмальная фибрилляция предсердий.** У пациентов с короткими эпизодами пароксизмальной фибрилляции предсердий (длительностью менее 24 ч) риск тромбэмболических осложнений ниже, чем при хронической фибрилляции

предсердий. В этой группе решение об антикоагуляции также зависит от наличия или отсутствия факторов риска. В отсутствие факторов риска (гипертензия, митральный стеноз, перенесенная ранее транзиторная ишемическая атака или инсульт, сердечная недостаточность и возраст более 75 лет) может использоваться аспирин в качестве монотерапии. При наличии факторов риска должен применяться варфарин, поскольку более длительные эпизоды фибрилляции предсердий, особенно ассоциированные с относительно низкой частотой ритма желудочков, могут быть бессимптомными.

**Перикардиоверсия.** Имеется существенный риск тромбоэмболических осложнений после химической или электрической кардиоверсии. У всех пациентов с фибрилляцией предсердий длительностью более 48 ч антикоагуляция должна проводиться в течение 3–4 недель до и 2–3 недель после кардиоверсии. В то же время при возможности четкой визуализации ушка левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии, при отсутствии тромбов и факторов риска тромбоэмболических осложнений, кардиоверсия может проводиться без предшествующей антикоагуляции (30). При наличии факторов риска даже в этих случаях должна проводиться антикоагулянтная терапия в течение 3–4 недель до кардиоверсии.

**Сохранение синусового ритма.** Фибрилляция предсердий «рождает» фибрилляцию предсердий. Чем дольше длится фибрилляция предсердий, тем больше вероятность сохранения аритмии. В случае восстановления синусового ритма только у 30–50% пациентов синусовый ритм сохраняется при 12-месячном наблюдении. На сохранение синусового ритма влияют длительность фибрилляции предсердий и размер левого предсердия (31). Пациенты с фибрилляцией предсердий длительностью менее 12 месяцев имеют большие шансы на сохранение синусового ритма. Чем больше размер левого предсердия, тем меньше шансы на сохранение синусового ритма после кардиоверсии.

Современная медикаментозная терапия, используемая для сохранения синусового ритма, далека от идеальной. Применяются препараты классов Ia, Ic и III (табл. 5) (32). Проаритмия остается важнейшей проблемой при лечении всеми этими препаратами, в особенности у пациентов с дисфункцией левого желудочка (33). Эффективность этих препаратов трудно сравнивать, поскольку в клинические исследования включали гетерогенные группы пациентов с разными размерами левого предсердия и длительностью ФП. Относительная эффективность этих препаратов приведена в таблице 5. Выбор препарата зависит от профиля побочных эффектов и риска проаритмии. В анализе результатов исследования AFFIRM показано, что амиодарон превосходит соталол или препараты класса I для сохранения синусового ритма без кардиоверсии (34). Препараты класса Ic пропafenон и флекаинид также очень эффективны для сохранения синусового ритма, однако их применение должно ограничиваться пациентами с нормальной функцией левого желудочка и без ИБС. Подобно амиодарону, дофетилид, относительно новый препарат класса III, может использоваться у пациентов с дисфункцией левого желудочка (35). Лечение может начинаться только в условиях мониторинга, поскольку возможно удлинение интервала QT с возникновением пируэт-тахикардии. Доза дофетилида должна быть скорректирована в зависимости от функции почек.

В большом многоцентровом исследовании AFFIRM, проведенном Национальным институтом здоровья США, а также многих исследованиях меньшего объема сравнивали смертность и заболеваемость в случае контроля частоты сердечного ритма, по сравнению с сохранением синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий. Результаты этих исследований указывают на подобную смертность в

**Таблица 5**  
**Сравнительная эффективность антиаритмических средств**  
**для сохранения синусового ритма у больных с ФП**

<i>Препараты</i>	<i>Эффективность при ФП</i>	<i>Проаритмический потенциал</i>
Хинидин	+++	+++
Прокаинамид	++	++
Дизопирамид	++	+
Токаинид	–	–
Мексилетин	–	–
Флекаинид	++++	++
Пропафенон	+++	++
Амиодарон	++++	+ (в основном брадикардия)
Соталол	+++	+
Ибутилид	++	++
Дофетилид	++++ <sup>a</sup>	++
Бета-блокаторы	+	0
Верапамил	0	0
Дигоксин	0	+

<sup>a</sup>Недавно утвержден FDA для лечения ФП.

сравниваемых группах. Более высокая частота тромбоэмболических осложнений наблюдалась при сохранении синусового ритма. Большинство тромбоэмболии возникали у пациентов, у которых антикоагулянты отменялись ввиду продолжения приема антиаритмических средств (36). Поэтому длительную антикоагуляцию рекомендуют всем пациентам с фибрилляцией предсердий, у которых присутствуют факторы риска тромбоэмболий.

Использовались также несколько немедикаментозных подходов. У пациентов с резистентной к препаратам фибрилляцией предсердий все более увеличивается эффективность катетерной абляции. Имеются указания на то, что триггеры фибрилляции предсердий находятся в легочных венах (37). Предпочтительным подходом стала электрическая изоляция легочных вен путем нанесения повреждений по окружности вокруг мест прикрепления легочных вен к левому предсердию. Вероятность длительного успеха при использовании этих подходов составила 80%. В недавнем исследовании засвидетельствовано улучшение показателей смертности и качества жизни после катетерной абляции фибрилляции предсердий (38). Основным осложнением абляции этих фокусов в легочных венах и вокруг них является поздний стеноз легочных вен. Риск его возникновения уменьшают путем абляции более отдаленно от легочных вен. Хирургические вмешательства, такие как операции «лабиринт» и «коридор», обеспечивали успех у 70–80% пациентов (39). Эти операции включали создание множественных областей блокады в предсердиях путем нанесения хирургических насечек и повторного ушивания. Имплантируемые предсердные дефибрилляторы оказались полезными только в небольшой отобранной группе пациентов с фибрилляцией предсердий с нечастыми, однако гемодинамически нестабильными эпизодами.

## ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

Ведение больных с желудочковыми аритмиями также радикально изменилось за последние 15 лет. Это обусловлено лучшим пониманием проаритмических эффектов антиаритмических средств, а также результатами больших многоцентровых исследований, в которых продемонстрировано снижение смертности под влиянием имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Кроме того, при определенных

формах мономорфной желудочковой тахикардии достигнут успех радиочастотной катетерной абляции. Лечение симптомных желудочковых преждевременных сокращений и неустойчивой желудочковой тахикардии менее агрессивно, однако на него существенно влияет наличие ассоциированного заболевания сердца.

### **Желудочковые преждевременные комплексы**

Бессимптомные желудочковые преждевременные комплексы в отсутствие фоновой патологии сердца обычно не требуют лечения. У пациентов с недавно возникшими частыми желудочковыми преждевременными комплексами следует приложить усилия для уточнения этиологического фактора (40). Возможными существенными причинами экстрасистолии являются электролитные расстройства, особенно гипокалиемию или гипомagneмию; чрезмерное потребление кофеина; кардиальные причины, такие как пролапс митрального клапана, ишемия или инфаркт миокарда, кардиомиопатия, гипертензивная болезнь сердца, или персистирующая брадикардия. До назначения антиаритмических средств следует, прежде всего, устранить обратимые этиологические факторы, если их удастся выявить. При наличии пролапса митрального клапана симптомные желудочковые преждевременные комплексы лучше всего лечить  $\beta$ -блокаторами. Если  $\beta$ -блокаторы противопоказаны или не дают эффекта, высокоэффективными являются антиаритмические препараты класса I мексилетин, прокаинамид, флекаинид или пропafenон, однако их применения следует избегать при наличии дисфункции левого желудочка. У пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда лидокаин используется только для устранения частых преждевременных сокращений, ведущих к гемодинамическим нарушениям. При неэффективности лидокаина используют прокаинамид. Длительное подавление бессимптомных преждевременных желудочковых сокращений пероральными антиаритмическими средствами не ассоциировалось с улучшением выживания. В исследовании CAST подавление постинфарктных бессимптомных желудочковых аритмий антиаритмическими препаратами класса I ассоциировалось с повышением смертности (12). Подобные результаты были получены при применении «истинного» антиаритмического препарата класса III d-соталола (41). Амiodарон, препарат класса III со свойствами  $\beta$ -блокатора и блокатора кальциевых каналов, был высокоэффективен для подавления желудочковой эктопии и не увеличивал смертности в связи с проаритмией. Прием амiodарона ассоциировался с уменьшением смертности от аритмических причин, что показано в исследованиях EMIAT и CAMIAT, однако не влиял на кардиальную смертность (42, 43).

У пациентов с сердечной недостаточностью наличие желудочковых преждевременных сокращений ассоциируется с большей общей смертностью, однако не с увеличением аритмической смертности. Антиаритмические средства класса I и в этой ситуации не должны использоваться для подавления эктопии, поскольку у пациентов со сниженной функцией левого желудочка имеется ассоциированный риск проаритмии. Существуют некоторые доказательства возможного благоприятного действия амiodарона. В исследовании GESICA выявлено улучшение выживания пациентов с сердечной недостаточностью, получавших низкую дозу амiodарона, в то время как в исследовании CHF-STAT применение амiodарона не имело преимуществ (44, 45). Следовательно, роль амiodарона в первичной профилактике внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью не установлена.



### **Неустойчивая желудочковая тахикардия**

Неустойчивая желудочковая тахикардия определяется как три и более последовательных желудочковых сокращения с частотой  $\geq 120$  ударов в минуту и длительностью  $< 30$  с, которые не ведут к гемодинамическим нарушениям. Антиаритмические препараты класса I не играют роли в лечении неустойчивой желудочковой тахикардии. Как показано в исследовании CAST, их применение может сопровождаться увеличением смертности из-за проаритмических эффектов (12). Бессимптомная неустойчивая желудочковая тахикардия у пациентов с нормальной функцией левого желудочка не ассоциируется с неблагоприятным долговременным прогнозом и не требует лечения. У постинфарктных пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией и удовлетворительной функцией левого желудочка должны применяться  $\beta$ -блокаторы. При наличии эпизодов пресинкопе или синкопе пациентам с неустойчивой желудочковой тахикардией следует провести электрофизиологическое исследование для оценки возможности индуцирования устойчивой желудочковой тахикардии. Индуцируемая устойчивая желудочковая тахикардия является фактором риска внезапной смерти. Пациенты с дисфункцией левого желудочка, неустойчивой желудочковой тахикардией и ишемической болезнью сердца имеют повышенную смертность, прежде всего, вследствие аритмических причин (46, 47). У этих пациентов решение о дальнейшей стратификации риска принимается в зависимости от результатов электрофизиологического исследования. Исследование MADIT показало, что у пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией, перенесенным ранее инфарктом миокарда, фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$  и индукцией устойчивой желудочковой тахикардии, которая не подавлялась прокаинамидом во время электрофизиологического исследования, имплантация кардиовертера-дефибриллятора ассоциировалась с существенным улучшением длительного выживания, по сравнению с традиционной терапией (47). В этом исследовании смертность в контрольной группе у пациентов со сниженной функцией левого желудочка и без индукции тахикардии также была высокой. Целесообразность имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда, сниженной функцией левого желудочка и без предшествующих желудочковых аритмий далее оценивали в исследовании MADIT 2. Включали пациентов с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 30\%$ . Исследование прекратили преждевременно, поскольку у пациентов, рандомизированных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, наблюдали снижение на 30% общей смертности, по сравнению с оптимизацией медикаментозной терапии путем частого применения  $\beta$ -блокаторов. Эффект был наибольшим у пациентов с увеличенной длительностью комплекса QRS ( $\geq 120$  мс). Поэтому терапию имплантируемым дефибриллятором сейчас рекомендуют всем пациентам с ишемической кардиомиопатией и фракцией выброса  $< 30\%$ , без признаков активной ишемии миокарда (48).

Прогностическая значимость неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с неишемической кардиомиопатией не установлена. При отсутствии симптомов в настоящее время никаких вмешательств не рекомендуют. Желудочковая тахикардия обычно не индуцируется при электрофизиологическом исследовании. Поэтому данное исследование ограничено используется у данной категории пациентов, а при симптомной неустойчивой желудочковой тахикардией можно применять монотерапию амиодароном. Продолжаются большие проспективные исследования с целью определения пользы имплантации дефибриллятора по сравнению с амиодароном у пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией и кардиомиопатией. Не-

**Таблица 6**  
**Показания для терапии ИКД**  
**(рекомендации Американской коллегии кардиологов /**  
**Американской кардиологической ассоциации / Североамериканского общества**  
**кардиостимуляции и электрофизиологии)**

- Класс I** (имеются доказательства и/или общее согласие, что данная процедура или метод лечения полезны и эффективны).
1. Остановка сердца вследствие ФЖ или ЖТ, не связанных с транзиторной или обратимой причиной.
  2. Спонтанная устойчивая ЖТ, ассоциированная со структурным заболеванием сердца.
  3. Синкопе неопределенного происхождения с клинически существенной, гемодинамически значимой устойчивой ЖТ или ФЖ, индуцированной при электрофизиологическом исследовании, когда медикаментозная терапия неэффективна, непереносима или ей не отдают предпочтение.
  4. Неустойчивая ЖТ у пациентов с ИБС, ранее перенесенным инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка и индукцией при электрофизиологическом исследовании ЖТ, которая не подавляется антиаритмическим препаратом класса I.
  5. Спонтанная устойчивая ЖТ у пациентов, которые не имеют структурного заболевания сердца, не поддающаяся другим методам лечения.
- Класс II** (имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений в отношении пользы / эффективности процедуры или лечения).
- Класс IIa** (вес доказательств / мнений свидетельствует о пользе / эффективности).
1. Пациенты с фракцией выброса ЛЖ менее или равно 30%, по крайней мере, через 1 месяц после инфаркта миокарда и 3 месяца после реваскуляризации коронарной артерии.
- Класс IIb** (более слабые доказательства / мнения о пользе / эффективности).
1. Остановка сердца, предположительно вследствие ФЖ, когда электрофизиологическое исследование невозможно вследствие других медицинских состояний.
  2. Тяжелые симптомы (например синкопе), связанные с желудочковыми тахикардиями, в ожидании трансплантации сердца.
  3. Семейное или унаследованное состояние с высоким риском жизненно опасных желудочковых тахикардий, таких как синдром удлиненного интервала QT или гипертрофическая кардиомиопатия.
  4. Неустойчивая ЖТ с ИБС, ранее перенесенным инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка и индуцируемой устойчивой ЖТ или ФЖ при электрофизиологическом исследовании.
  5. Возвратные синкопе неопределенной этиологии при наличии желудочковой дисфункции и индуцируемых желудочковых аритмий при электрофизиологическом исследовании, когда исключены другие причины синкопе.
  6. Синкопе необъяснимой этиологии или семейный анамнез внезапной сердечной смерти в сочетании с типичной или атипичной блокадой правой ножки пучка Гиса и элевацией сегмента ST (синдром Бругада).
  7. Синкопе у пациентов с далеко зашедшим структурным заболеванием сердца, у которых причину не удалось установить инвазивными и неинвазивными методами.
- Класс III** (имеются доказательства и/или общее согласие, что процедура / метод лечения не являются полезными / эффективными и в некоторых случаях могут быть вредными).
1. Синкопе неопределенной причины у пациента без индуцируемой ЖТ или ФЖ, при отсутствии структурного заболевания сердца.
  2. Непрерывная ЖТ или ФЖ.
  3. ФЖ или ЖТ вследствие аритмий, которые поддаются хирургической или катетерной абляции; например, предсердные аритмии, ассоциированные с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, ЖТ из выходного тракта правого желудочка, идиопатическая ЖТ из левого желудочка или фасцикулярная ЖТ.
  4. Желудочковые тахикардии вследствие транзиторного или структурного расстройства (острый инфаркт миокарда, электролитный дисбаланс, препараты или травма), когда коррекция расстройства может существенно уменьшить риск возвратных аритмий.
  5. Тяжелое психиатрическое заболевание, которое может обостриться при имплантации ИКД или может помешать систематическому наблюдению.
  6. Терминальное заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни  $\leq 6$  месяцев.
  7. Пациенты с ИБС, дисфункцией ЛЖ и удлиненным комплексом QRS, в отсутствие спонтанной или индуцируемой ЖТ, которым проводится хирургическое шунтирование коронарных артерий.
  8. Рефрактерная к медикаментозной терапии застойная сердечная недостаточность IV класса по NYHA у пациентов, которые не являются кандидатами для трансплантации сердца.

ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков.  
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.



эндокардиальных отведений. Из-за относительно малого размера все дефибрилляторы имплантируются подкожно в грудную область. Периоперационная смертность, даже у пациентов высокой степени риска с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью, составляет менее 1%.

Все используемые в настоящее время имплантируемые дефибрилляторы имеют сложные алгоритмы распознавания и множественные возможности программируемой терапии. Желудочковую тахикардию можно прекратить путем антитахикардической стимуляции (рис. 3) или низкоэнергетических разрядов. Высокоэнергетические разряды программируются для купирования фибрилляции желудочков (рис. 4). Все дефибрилляторы имеют возможности однокамерной или двухкамерной стимуляции с запоминанием и регистрацией событий, что позволяет проводить полный анализ предшествующих аритмических событий. Желудочковые аритмии диагностируют на основе сложных программируемых алгоритмов распознавания, принимающих во внимание частоту тахикардии, связь предсердных и желудочковых электрограмм, а также морфологию внутрикардиальных электрограмм. Ненужные разряды по поводу суправентрикулярных тахикардий реже встречаются при применении нового поколения имплантируемых дефибрилляторов.

В связи с резким увеличением количества пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами частые разряды данных устройств стали достаточно распространенной причиной поступления в палаты неотложной помощи. Ведение этих пациентов требует тесного сотрудничества между врачами палат неотложной помощи, кардиологами и электрофизиологами. Для дифференциации необходимых и ненужных разрядов учитывается анамнез симптомов до проведения разряда, а также сохранение электрограмм из памяти дефибриллятора.

## **АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Антиаритмические препараты являются средствами первой линии только для неотложного лечения желудочковых аритмий. Лидокаин, прокаинамид, бретилий и амиодарон доступны во внутривенных формах. Применение амиодарона для неотложной помощи увеличилось, поскольку этот препарат в меньшей степени вызывает проаритмию, а также ввиду того, что с внутривенной терапии легко перейти на пероральную. Антиаритмические препараты класса I больше не являются средствами первой линии для длительного лечения устойчивой желудочковой тахикардии, так как их проаритмические эффекты привели к увеличению смертности. И амиодарон (исследование CASCADE), и соталол (ESVEM), препараты класса III, существенно улучшили выживание у пациентов с жизненно опасными желудочковыми аритмиями, по сравнению с антиаритмическими препаратами класса I (49, 50). Использование соталола ограничивается вследствие его  $\beta$ -блокирующих свойств. Этот препарат не может использоваться у пациентов с сердечной недостаточностью или существенно сниженной функцией левого желудочка. Амиодарон является препаратом выбора у пациентов с устойчивыми желудочковыми аритмиями и сниженной функцией левого желудочка. Антиаритмические препараты класса I добавляются в случае частичной эффективности амиодарона. Длительная терапия амиодароном ассоциируется с существенным увеличением количества побочных событий и поэтому требует тщательного мониторинга функции щитовидной железы, печени и легких. У примерно 40% пациентов с желудочковыми аритмиями с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами также требуется назначение антиаритмических средств по поводу возвратных желудочковых тахикардий (51).

Таблица 7

**Желудочковая тахикардия: показания для катетерной абляции****1. Катетерная абляция как терапия первой линии**

Идиопатическая ЖТ — тахикардия из выходного тракта правого желудочка либо  
— фасцикулярная тахикардия

Ри-энтри в ножке пучка Гиса у пациентов с кардиомиопатией  
(ЖТ имеет морфологию, напоминающую блокаду левой ножки пучка Гиса)

**2. Необходимо рассмотреть возможность катетерной абляции**

ЖТ на фоне ИБС с множественными разрядами ИКД  
Медленная непрерывная ЖТ, резистентная ко многим препаратам

**3. При отсутствии данных об эффективности выполнять не следует**

Аритмогенная дисплазия правого желудочка  
Дилатационная неишемическая кардиомиопатия

ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца,  
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

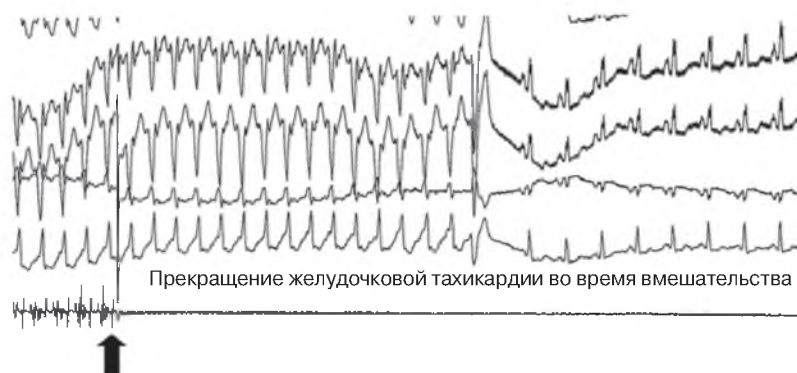
**Радиочастотная катетерная абляция желудочковой тахикардии**

Катетерная абляция полезна для лечения отдельных случаев желудочковой тахикардии (табл. 7). Она является средством выбора у пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией без других признаков структурного заболевания сердца. Условие для проведения катетерной абляции желудочковой тахикардии — способность локализовать области, важные для запуска и продолжения желудочковой тахикардии (53, 54). Это могут быть области замедленного проведения в цепи ри-энтри либо фокальных областях патологического автоматизма или триггерной активности. Желудочковая тахикардия, обусловленная ри-энтри в ножке пучка Гиса, которое обычно наблюдается у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и клапанной болезнью сердца, также поддается катетерной абляции. Правая ножка формирует существенную часть кольца ри-энтри, и ее абляция обеспечивает излечение. У пациентов со структурным заболеванием сердца, таким как ИБС и кардиомиопатия, субстрат ри-энтри желудочковой тахикардии определен хуже, что связано с большими областями рубцевания и фиброза, и, таким образом, не всегда может быть устранен с помощью радиочастотных катетерных насечек (54). Катетерная абляция предпринимается, если у пациента имеются возвратные эпизоды мономорфной желудочковой тахикардии, которые ведут к разрядам дефибриллятора и не отвечают на медикаментозную терапию (рис. 5).

**Особые формы желудочковой тахикардии****Идиопатическая желудочковая тахикардия**

Фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия могут возникать без какой-либо фоновой патологии сердца. У пациентов с фибрилляцией желудочков следует предпринять подробное обследование сердца для исключения какого-либо фонового заболевания сердца, такого как дисплазия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала QT и синдром Бругада. У большинства пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков определяются нормальные данные электрофизиологического исследования. Риск нового возникновения фибрилляции желудочков четко не установлен. Средством выбора является имплантируемый дефибриллятор, поскольку эффективность медикаментозных средств подтвердить невозможно.

Диагноз желудочковой тахикардии без фонового заболевания сердца ставится путем исключения. Обычно идентифицируются две морфологии идиопатических



**Рис. 5.** Катетерная абляция желудочковой тахикардии у пациента с возвратными разрядами имплантируемого дефибриллятора. Левый желудочек картировали во время желудочковой тахикардии. Абляционный катетер поместили в области замедленного проведения. Начало радиочастотного разряда (стрелка) привело к прекращению тахикардии с возобновлением синусового ритма.

желудочковых тахикардий. У значительной части желудочковых тахикардий, наблюдаемых у пациентов без очевидной патологии сердца, имеется морфология типа блокады левой ножки пучка Гиса с отклонением оси во фронтальной плоскости вниз. Тахикардия происходит из выходного тракта правого желудочка, и фоновым механизмом такой тахикардии, очевидно, является триггерная активность. Она отвечает на введение аденозина,  $\beta$ -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Радиочастотная катетерная абляция — средство излечения при этой форме желудочковой тахикардии, и ее выполняют путем картирования источника аритмии в выходном тракте правого желудочка. Вторая форма идиопатической желудочковой тахикардии, также известная как «фасцикулярная» тахикардия, происходит из левой задней части перегородки в области заднего пучка левой ножки пучка Гиса. Электрофизиологические особенности этой тахикардии позволяют предполагать механизм ри-энтри. Эту форму желудочковой тахикардии можно купировать внутривенным введением верапамила. Медикаментозная терапия блокаторами кальциевых каналов и  $\beta$ -блокаторами позволяет успешно подавлять аритмию. Излечивающей процедурой является катетерная абляция в месте потенциала Пуркинье (P-потенциала) в задненижней части левого желудочка. Катетерная абляция — безопасная и излечивающая процедура, средство выбора у всех симптомных пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией (53).

### **Аритмогенная дисплазия правого желудочка**

Аритмогенная дисплазия правого желудочка приводит к желудочковым тахикардиям, происходящим из правого желудочка, о чем свидетельствует их морфология типа блокады левой ножки пучка Гиса. Это состояние может передаваться в семье. Диагноз подозревают по морфологии желудочковой тахикардии и при обнаружении аномалий правого желудочка на эхокардиограмме. При этом состоянии серьезные отклонения от нормы наблюдают при использовании сигнал-усредненной электрокардиограммы. Диагноз подтверждают методом магнитно-резонансной визуализации сердца, которая позволяет выявить отложение жира в стенке правого желудочка. Это важная причина потенциально фатальных аритмий у молодых взрослых лиц и детей без очевидных изменений правого желудочка. Средством выбора является

имплантация дефибриллятора (55). Антиаритмические препараты используют при наличии возвратных разрядов дефибриллятора.

### **ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ**

Желудочковые аритмии являются существенной причиной смертности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Риск внезапной смерти выше у пациентов с наличием в анамнезе синкопе либо случаев «внезапной кардиальной смерти» у родственников первой степени. Очень специфичным признаком является синкопе в анамнезе. У пациентов без таких особенностей для уточнения риска внезапной кардиальной смерти может использоваться электрофизиологическое исследование. Показано, что амиодарон уменьшает вероятность неустойчивой желудочковой тахикардии; его роль для снижения риска внезапной смерти у данной категории пациентов установлена недостаточно. При наличии документированной устойчивой желудочковой тахикардии либо ее индуцировании при электрофизиологическом исследовании необходимо имплантировать дефибриллятор (56). Профилактическое применение имплантируемого дефибриллятора рекомендуют пациентам с гипертрофической кардиомиопатией и риском внезапной смерти. Наиболее специфичным фактором риска является семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте.

### **ПИРУЭТ-ТАХИКАРДИЯ**

Этот термин используется для описания полиморфной желудочковой тахикардии с комплексами QRS, которые прогрессивно изменяются по амплитуде и морфологии, с появлением «изгиба» оси деполяризации. Обычно эта форма тахикардии ассоциируется с синдромом удлинённого интервала QT. У пациентов с приобретенным синдромом удлинённого интервала QT следует приложить все возможные усилия для выявления и устранения фоновой причины. Важно подробно оценить предыдущий прием препаратов и отменить любые препараты, которые могут удлинить интервал QT. Сначала используют внутривенно магний, затем — предсердную или желудочковую стимуляцию с высокой частотой. У пациентов с пируэт-тахикардией и нормальным интервалом QT для лечения возвратных аритмий могут понадобиться антиаритмические препараты. Испытывались лидокаин, мексилетин, фенитоин и препараты, открывающие калиевые каналы. Ухудшить течение аритмии могут антиаритмические препараты, удлиняющие интервал QT, в частности, класса Ia (прокаинамид) и III (соталол и амиодарон). У пациентов с врожденным синдромом удлинённого интервала QT использовались  $\beta$ -блокаторы, удаление звездчатых ганглиев, кардиостимуляция и имплантация дефибриллятора. Описаны многие типы синдрома удлинённого интервала QT и каналов, принимающих участие в его развитии. У пациентов с синдромом удлинённого интервала QT вследствие дефекта натриевого канала (третий тип QT-синдрома) показано, что блокатор натриевых каналов мексилетин нормализует интервал QT (57). Недавно обнаружено, что калий уменьшает длительность интервала QT и вероятность внезапной смерти у пациентов со вторым типом QT-синдрома. Однако в настоящее время влияние препаратов на смертность у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT еще не установлено, а у симптомных пациентов необходимо использовать имплантируемый дефибриллятор. Следует провести скрининг бессимптомных членов семьи.

### **Синдром Бругада**

Синдром Бругада представляет собой унаследованное состояние, которое является важной причиной внезапной кардиальной смерти у пациентов со структурно

неизменным сердцем (58). Картина ЭКГ на синусовом ритме — типичная. Наблюдают элевацию сегмента ST в отведениях от V1 до V3, с блокадой правой ножки пучка Гиса. Изменения ST могут быть преходящими и, если их нет в покое, демаскируются путем назначения антиаритмических препаратов класса I (блокаторов натриевых каналов). Эти лица имеют повышенный риск полиморфной желудочковой тахикардии, которая может проявляться синкопе и проходить самостоятельно либо приводить к внезапной кардиальной смерти при отсутствии спонтанного прекращения. Синдром Бругада унаследуется в семье у 50–60% пациентов с аутосомным типом наследования. Он возникает на фоне мутации гена SCNA5A, кодирующего натриевый канал в сердце человека. При отсутствии лечения смертность пациентов с синдромом Бругада и симптомами является высокой (10% в год). Имплантируемые дефибрилляторы — это единственное эффективное средство предотвращения внезапной смерти, а антиаритмические препараты не играют никакой роли. Ведение бессимптомных лиц с чертами ЭКГ, напоминающими синдром Бругада, остается неопределенным. Предлагают устанавливать этим пациентам имплантируемый дефибриллятор, если при программированной стимуляции индуцируется устойчивая желудочковая тахикардия.

## **БРАДИАРИТМИИ**

Ведение пациентов с брадиаритмиями включает принятие критического решения об имплантации временного или постоянного кардиостимулятора. Показания к кардиостимуляции зависят от этиологии брадиаритмии.

### ***Временная кардиостимуляция***

Чрезвенозная или чрескожная кардиостимуляция выполняется для оказания немедленной помощи пациентам с жизненно опасной брадикардией. При наличии синкопе, гипотензии или сердечной недостаточности и когда фоновая причина брадикардии не может быть устранена немедленно, следует установить временный кардиостимулятор. Иногда на фоне устойчивой брадикардии возникают желудочковые аритмии; установление кардиостимулятора этим пациентам может приводить к подавлению таких аритмий.

При остром инфаркте миокарда решение об имплантации временного кардиостимулятора зависит от локализации инфаркта миокарда и наличия ранее возникшего заболевания проводящей системы сердца. АВ блокада у пациентов с нижним инфарктом миокарда обычно локализуется над пучком Гиса, ассоциируется с узким комплексом QRS, протекает без гемодинамических расстройств, отвечает на внутривенное введение атропина и является транзиторной. Временный кардиостимулятор устанавливают, только если частота сердечного ритма ниже 40 ударов в минуту или если имеются симптомы низкого сердечного выброса, ассоциированной стенокардии или повышенной возбудимости миокарда. Наличие стабильного выскальзывающего ритма обычно исключает необходимость во временной кардиостимуляции. У большинства этих пациентов АВ проведение восстанавливается, хотя период восстановления может занимать до 2 недель. У пациентов с передним инфарктом миокарда АВ блокада обычно возникает на уровне ниже пучка Гиса. Вследствие этого комплекс QRS обычно широкий, а выскальзывающие ритмы — медленные и не отвечают на введение атропина. У таких пациентов часто имеется обширный инфаркт миокарда и ассоциированная насосная недостаточность. Поскольку прогрессирование до полной АВ блокады независимо обуславливает заболеваемость и смертность, необходимо срочно выполнять временную кардиостимуляцию (59).



Доступность чрескожных систем кардиостимуляции обусловила расширение показаний для временной кардиостимуляции и снижение потребности в трансвенозной кардиостимуляции. Показания для применения чрескожных электродов приведены в таблице 8. Чрескожные пейсмейкерные системы подходят для обеспечения временной кардиостимуляции при остром инфаркте миокарда, особенно при отсутствии потребности в немедленной стимуляции и умеренном риске прогрессирования до АВ блокады. Однако чрескожная кардиостимуляция может вызывать дискомфорт, особенно при длительном ее проведении, и поэтому может применяться только с профилактической целью и временно. Трансвенозный электрод используют у пациентов, которым требуется длительная кардиостимуляция, а также таковым с 30–40% вероятностью потребности в длительной кардиостимуляции (60).

Антиаритмические препараты,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, резерпин и парасимпатомиметические средства могут приводить к брадикардии, особенно у пациентов с реакциями идиосинкразии и заболеваниями проводящей системы сердца. При применении этих препаратов брадикардия может возникать даже при низких уровнях в крови. Временная стимуляция может требоваться на период действия препарата или до блокирования эффекта препарата. Если существует потребность в постоянной терапии этими препаратами, как в случае с антиаритмическими средствами для лечения желудочковых аритмий, показана постоянная кардиостимуляция.

Профилактическая временная кардиостимуляция требуется в лаборатории катетеризации сердца при наличии риска возникновения во время процедуры полной блокады сердца. Пациентам с фоновой блокадой левой ножки пучка Гиса электрод вводят во время катетеризации правых отделов сердца. Его также используют во время определенных вмешательств в правую коронарную артерию, при наличии риска длительной ишемии. Временной двухкамерной кардиостимуляции отдают предпочтение у пациентов с брадикардией и неподатливыми желудочками, например, при гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности, обширных инфарктах миокарда, а также при гемодинамических нарушениях после кардиохирургических вмешательств (61).

### **Постоянная кардиостимуляция**

В таблице 9 приведены показания для установления постоянных кардиостимуляторов у пациентов с *блокадами сердца и заболеваниями синусового узла* в соответствии с обновленными в 2002 году рекомендациями ACC/AHA/NASPE по имплантации антиаритмических устройств (52). Несмотря на эти рекомендации, решение о введении кардиостимулятора зависит от нескольких дополнительных факторов. До имплантации кардиостимулятора необходимо исключить обратимые причины брадикардии (болезнь Лайма, гиперваготонию, препараты, метаболические и электролитные расстройства). В качестве общего принципа постоянная кардиостимуляция выполняется даже бессимптомным пациентам с полной блокадой сердца, перемежающейся блокадой ножки, а также АВ блокадой второй степени в сочетании с блокадой ножки.

*Изолированная АВ блокада первой степени* обычно обусловлена задержкой проведения в АВ узле вследствие усиления вагусного тонуса или медикаментозной терапии. У пациентов со значительно удлиненным интервалом PR симптомы могут возникать вследствие задержки открытия АВ клапанов, и поэтому для них полезна двухкамерная кардиостимуляция с физиологической АВ задержкой. *АВ блокада первой степени* с блокадой левой или правой ножки, особенно начавшаяся недав-

Таблица 8

**Показания для имплантации чрескожных электродов и электродов для активной (типа деманд) чрескожной кардиостимуляции при остром инфаркте миокарда (рекомендации АСС/АНА)**

**Класс I** (имеются доказательства и/или общее согласие, что данная процедура или метод лечения полезны и эффективны).

1. Синусовая брадикардия (частота менее 50 сокращений в минуту) с симптомами гипотензии (систолическое артериальное давление менее 80 мм рт. ст.), которая не отвечает на медикаментозную терапию.
2. АВ блокада второй степени типа Мобитц II.
3. Блокада сердца третьей степени.
4. Билатеральная блокада ножки (альтернирующая блокада ножки, либо блокада правой ножки и перемежающаяся блокада передней и задней ветвей левой ножки пучка Гиса, независимо от времени начала).
5. Новоприобретенная либо с неопределенным временем начала блокада левой ножки, левой ножки и передней ветви левой ножки, правой ножки и задней ветви левой ножки.
6. Блокада правой ножки или левой ножки и АВ блокада первой степени.

**Класс II** (имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений в отношении пользы/эффективности процедуры или лечения).

**Класс IIa** (вес доказательств/мнений свидетельствует о пользе/эффективности).

1. Стабильная брадикардия (систолическое артериальное давление более 90 мм рт. ст., без гемодинамических нарушений или с нарушениями, которые отвечают на начальную медикаментозную терапию).
2. Новоприобретенная либо с неопределенным временем начала блокада правой ножки пучка Гиса.

**Класс IIb** (более слабые доказательства/мнения о пользе/эффективности)

1. Новоприобретенная либо с неопределенным временем начала АВ блокада первой степени.

**Класс III** (имеются доказательства и/или общее согласие, что процедура/метод лечения не являются полезными/эффективными и в некоторых случаях могут быть вредными).

1. Неосложненный острый ИМ без признаков заболевания проводящей системы сердца.

*Рекомендации по временной трансвенозной кардиостимуляции при остром инфаркте миокарда.*

**Класс I** (имеются доказательства и/или общее согласие, что данная процедура или метод лечения полезны и эффективны).

1. Асистолия.
2. Симптомная брадикардия (включая синусовую брадикардию с гипотензией и АВ блокаду второй степени типа I с гипотензией, которая не отвечает на атропин).
3. Билатеральная блокада ножки (перемежающаяся блокада ножки либо блокада правой ножки с перемежающейся блокадой передней либо задней ветви левой ножки) (любой возраст).
4. Новоприобретенная либо с неопределенным временем начала бифасцикулярная блокада (блокада правой ножки с перемежающейся блокадой передней либо задней ветви левой ножки, либо блокада левой ножки пучка Гиса) с АВ блокадой первой степени.
5. АВ блокада второй степени типа Мобитц II.

**Класс II** (имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений в отношении пользы/эффективности процедуры или лечения).

**Класс IIa** (вес доказательств/мнений свидетельствует о пользе/эффективности).

1. Блокада правой ножки и блокада передней либо задней ветви левой ножки (новая либо неопределенной давности).
2. Блокада правой ножки с АВ блокадой первой степени.
3. Новая либо неопределенной давности блокада левой ножки.
4. Непрерывная ЖТ, для предсердной или желудочковой подавляющей стимуляции.
5. Возвратные синусовые паузы (больше 3 с), при отсутствии ответа на введение атропина.

**Класс IIb** (более слабые доказательства/мнения о пользе/эффективности)

1. Бифасцикулярная блокада неопределенной давности.
2. Новая или неопределенной давности изолированная блокада правой ножки пучка Гиса.

**Класс III** (имеются доказательства и/или общее согласие, что процедура/метод лечения не являются полезными/эффективными и в некоторых случаях могут быть вредными).

1. АВ блокада первой степени.
2. АВ блокада второй степени типа I с нормальной гемодинамикой.
3. Ускоренный идиовентрикулярный ритм.
4. Блокада ножки или фасцикулярная блокада, возникшая до острого ИМ.

АВ — атриовентрикулярный, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда.

**Таблица 9**  
**Показания для установления постоянного кардиостимулятора**

*A. Показания для установления постоянного кардиостимулятора при приобретенной атриовентрикулярной блокаде у взрослых (см. определения классов в таблице 8).*

**Класс I**

1. АВ блокада третьей степени и далеко зашедшая АВ блокада второй степени на любом анатомическом уровне, ассоциированная с любым из следующих состояний:
  - a. Брадикардия с симптомами, вероятно, вследствие АВ блокады.
  - b. Аритмии и другие медицинские состояния, требующие применения препаратов, которые могут привести к симптомной брадикардии.
  - c. Документированные периоды асистолии больше или равно 3 с, либо любой выскальзывающий ритм с частотой менее 40 ударов в минуту у бодрствующих пациентов без симптомов.
  - d. После катетерной абляции АВ соединения. Не проводилось исследований для оценки исходов без кардиостимуляции, и ее всегда планируют в этой ситуации, если проводимой процедурой является модификация АВ узла.
  - e. Послеоперационная АВ блокада, которая, как ожидается, не разрешится после кардиохирургического вмешательства.
  - f. Нейромышечные заболевания с АВ блокадой, такие как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, дистрофия Эрба (пояс конечностей — limb-girdle), перонеальная мышечная атрофия с симптомами или без таковых, поскольку возможно непредсказуемое прогрессирование заболевания АВ проводящей системы.
2. АВ блокада второй степени, независимо от типа или места блокады, с ассоциированной симптомной брадикардией.

**Класс IIa**

1. Бессимптомная АВ блокада третьей степени любой анатомической локализации со средней частотой желудочкового ритма в состоянии бодрствования 40 ударов в минуту или больше, особенно при кардиомегалии и дисфункции ЛЖ.
2. Бессимптомная АВ блокада второй степени с узкими QRS. Когда АВ блокада второй степени типа II сочетается с широким QRS, появляется показание класса I для стимуляции.
3. Бессимптомная АВ блокада второй степени типа I на уровне пучка Гиса или ниже, выявленная при электрофизиологическом исследовании по поводу других показаний.
4. АВ блокада первой степени с симптомами, позволяющими подозревать «синдром кардиостимулятора».

**Класс IIb**

1. Выраженная АВ блокада первой степени (>0,30 с) у пациентов с дисфункцией ЛЖ и симптомами застойной сердечной недостаточности, у которых более короткий АВ интервал обеспечивает гемодинамическое улучшение, очевидно, вследствие снижения давления наполнения левого предсердия.
2. Нейромышечное заболевание, такое как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, дистрофия Эрба (пояс конечностей — limb-girdle), перонеальная мышечная атрофия с любой степенью АВ блокады (включая АВ блокаду первой степени), с симптомами или без таковых, поскольку возможно непредсказуемое прогрессирование заболевания АВ проводящей системы.

**Класс III**

1. Бессимптомная АВ блокада первой степени.
2. Бессимптомная АВ блокада второй степени типа I на уровне выше пучка Гиса (АВ узла) либо которая точно не возникает на уровне пучка Гиса или ниже.
3. АВ блокада, которая должна разрешиться, и/или с малой вероятностью рецидива (например, токсичность препаратов, болезнь Лайма либо во время гипоксии при синдроме ночного апноэ в отсутствие симптомов).

*B. Показания для постоянной кардиостимуляции при хронической двух- или трехпучковой блокаде.*

**Класс I**

1. Перемежающаяся АВ блокада третьей степени.
2. АВ блокада второй степени типа II.
3. Перемежающаяся блокада ножки пучка Гиса.

**Класс IIa**

1. Синкопе, не связанное с АВ блокадой, когда исключены другие вероятные причины, в особенности желудочковая тахикардия.
2. Случайно обнаруженное при электрофизиологическом исследовании значительное удлинение интервала HV (100 мс) у бессимптомных пациентов.
3. Случайно обнаруженная при электрофизиологическом исследовании индуцированная стимуляцией блокада ниже пучка Гиса, которая не является физиологической.

**Таблица 9 (Продолжение)**  
**Показания для установления постоянного кардиостимулятора**

**Класс IIb**

1. Нейромышечное заболевание, такое как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, дистрофия Эрба (пояс конечностей — limb-girdle) и перонеальная мышечная атрофия с любой степенью блокады ножки, с симптомами или без таковых, поскольку возможно непредсказуемое прогрессирование заболевания АВ проводящей системы.

**Класс III**

1. Блокада ножки без АВ блокады или симптомов.
2. Блокада ножки с АВ блокадой первой степени без симптомов.

*C. Показания для кардиостимуляции у пациентов с заболеванием синусового узла.***Класс I**

1. Дисфункция синусового узла с документированной симптомной брадикардией, включая частые синусовые паузы с возникновением симптомов. У некоторых пациентов брадикардия является ятрогенной и возникает как следствие важной долговременной медикаментозной терапии, тип и доза которой не имеют приемлемой альтернативы.
2. Симптомная хронотропная недостаточность.

**Класс IIa**

1. Дисфункция синусового узла, возникающая спонтанно или как следствие необходимой лекарственной терапии, с частотой сердечных сокращений менее 40 в 1 мин, когда четкая ассоциация между значимыми симптомами, которые могут наблюдаться при брадикардии, и действительным наличием брадикардии не документирована.
2. Синкопе необъяснимого происхождения, когда значимые нарушения функции синусового узла обнаруживаются или провоцируются при электрофизиологическом исследовании.

**Класс IIb**

1. У пациентов с минимальными симптомами, при хронической частоте сердечных сокращений в состоянии бодрствования менее 40 в 1 мин.

**Класс III**

1. Дисфункция синусового узла у бессимптомных пациентов, включая тех, у которых значимая синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 40 в 1 мин) является следствием длительной медикаментозной терапии.
2. Дисфункция синусового узла у пациентов с симптомами, подозрительными на брадикардию, которые четко документированы как не связанные с низкой частотой сердечных сокращений.
3. Дисфункция синусового узла с симптомной брадикардией вследствие лекарственной терапии, не являющейся необходимой.

но, отражает наличие нарушения проводимости ниже пучка Гиса. Это показание для введения постоянного кардиостимулятора, поскольку возможно прогрессирование до более высоких степеней АВ блокады (62).

При АВ блокаде второй степени уровень блокады невозможно определить по ЭКГ. Однако при АВ блокаде второй степени типа I с нормальным комплексом QRS блокада обычно возникает в АВ узле и не является показанием для кардиостимуляции. АВ блокада второй степени, особенно если она ассоциирована с расширенным комплексом QRS, обычно возникает ниже пучка Гиса и ассоциируется с заболеванием проводящей системы сердца, являясь показанием для имплантации постоянного кардиостимулятора (52).

Симптомы у пациента с заболеванием синусового узла могут быть обусловлены тахикардией, брадикардией или их сочетанием. У пациентов могут возникать сердцебиение, слабость, головокружение или синкопе. Примерно треть пациентов с синдромом слабости синусового узла имеют ассоциированное нарушение АВ проводимости. Постоянный кардиостимулятор следует имплантировать только при наличии причинно-следственной связи между брадикардией и симптомами. Бессимптомная синоатриальная блокада выхода, синусовая брадикардия и синусовые паузы не являются показанием для кардиостимуляции. При синдроме тахикардии-брадикардии препараты могут усугубить брадикардию. Этим пациентам лучше всего

вести с постоянным кардиостимулятором и с помощью антиаритмической терапии.

Электрофизиологическое исследование функции синусового узла можно выполнять у пациентов без симптомов во время подробного неинвазивного мониторинга, однако оно имеет низкую чувствительность. При синдроме слабости синусового узла все чаще используют двухкамерную кардиостимуляцию. Новые поколения кардиостимуляторов имеют функцию автоматического переключения режима, т.е. с момента начала предсердной аритмии кардиостимулятор изменяет режим стимуляции с двухкамерной на желудочковую (63). В Северной Америке примерно 46% постоянных кардиостимуляторов имплантируются по поводу заболевания синусового узла. Показания для применения постоянной кардиостимуляции в лечении пациентов с синдромом слабости синусового узла приведены в таблице 9.

*Нейроопосредованное синкопе* является формой вазовагального синкопе, которое воспроизводится при тестировании на поворотном столе. Симптомы могут быть очень инвалидизирующими. Следует начинать с терапии  $\beta$ -блокаторами, дизопирамидом или минералокортикоидами в монотерапии или сочетании. У пациентов с рефрактерными к препаратам симптомами и существенным вкладом брадикардии в возникновение синкопе используются постоянные двухкамерные кардиостимуляторы. Применение постоянных кардиостимуляторов уменьшило частоту возникновения синкопе, хотя не способно предотвратить все симптомы, особенно у пациентов с существенным вазодепрессорным компонентом. У пациентов с кардиоингибиторным типом гиперчувствительности каротидного синуса постоянные двухкамерные кардиостимуляторы уменьшают частоту возникновения эпизодов синкопе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1995;6:1124–1128.
2. Gomes JA, Mehta D, Langan MN. Sinus node reentrant tachycardia. *Pacing-Clin-Electrophysiol* 1995;18:1045–1057.
3. Sanders WE Jr, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. Catheter ablation of sinoatrial node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:926–934.
4. Wellens HJJ, Brugada P. Mechanism of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;62:10D–15D.
5. Haines DE, DiMarco JP. Sustained intra-atrial reentry tachycardia: clinical, electrocardiographic and electro-physiologic characteristics and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1345–1354.
6. Gillette PC, Smith RT, Garson A, et al. Chronic supraventricular tachycardia: a curable cause of congestive cardiomyopathy. *JAMA* 1985;253:391–392.
7. Lown B, Marcus F, Levin HD. Digitalis and atrial tachycardias with block. *N Engl J Med* 1959;260:301–309.
8. Singh S, Zobel RG, Brodsky MA, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–2390.
9. Mehta D, Wafa S, Ward DE, Camm AJ. Relative efficacy of various physical manoeuvres in the termination of junctional tachycardia. *Lancet* 1988;28:1181–1185.
10. Malcolm AD, Garratt CJ, Camm AJ. The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:139–147.
11. Basta M, Klein GJ, Yee R, et al. Current role of pharmacologic therapy for patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin* 1997;15:587–597.
12. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al., and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–788.
13. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1993;14:1644–1653.
14. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* 1992;327:313–318.
15. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991;324:1605–1611.
16. Saul JP, Hulse JE, De W, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways in young patients: use of long vascular sheaths, the transseptal approach and a retrograde left posterior parallel approach. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:571–583.
17. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients: electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994;90:1262–1278.
18. Tucker KJ, Wilson C. A comparison of transesophageal atrial pacing and direct current cardioversion for the termination of atrial flutter: a prospective randomized clinical trial. *Br Heart J* 1993;69:530–538.
19. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130–136.
20. Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Palacios J. Atrial flutter mapping and ablation. I Studying atrial flutter mechanisms

- by mapping and entrainment. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:641-653.
21. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, et al. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1519-1531.
  22. Cosio FG, Martin-Penaato A, Pastor A, et al. Atypical atrial flutter: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:2157-2169.
  23. Gomes JA, Santoni-Rugiu F, Mehta D, et al. Uncommon atrial flutter: characteristics, mechanisms, and results of ablative therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2029-2042.
  24. Kannel W, Abbott R, Savage D, McNamara P. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;17:1018-1022.
  25. Wipf JE, Lipsky BA. Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. *Arch Intern Med* 1990;150:1598-1603.
  26. Morris JJ Jr, Peter RH, McIntosh HD. Electrical cardioversion of atrial fibrillation. Immediate and long-term results and selection of patients. *Ann Intern Med* 1966;65:216-231.
  27. Geelen P, Goethals M, de Bruyne B, Brugada P. A prospective hemodynamic evaluation of patients with chronic atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Am J Cardiol* 1997;80:1606-1609.
  28. Investigators of five atrial fibrillation studies. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
  29. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698.
  30. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1354-1361.
  31. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-46.
  32. Bolognesi R. The pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:617-628.
  33. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:529-535.
  34. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.
  35. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385-2390.
  36. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
  37. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
  38. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcome from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(2):185-197.
  39. Wellens HJ, Sie HT, Smeets JL, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9: S151-S154.
  40. Wang K, Hodges M. The premature ventricular complex as a diagnostic aid. *Ann Intern Med* 1992;117:766-770.
  41. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996;348:7-12.
  42. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675-682.
  43. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667-674.
  44. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. GESICA, Capital Federal, Argentina randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-498.
  45. Singh SN, Fletcher RD, Fisher S, et al. Veterans Affairs congestive heart failure antiarrhythmic trial. CHF STAT Investigators. *Am J Cardiol* 1993;72:99F-102F.
  46. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in coronary artery disease: relation to inducible sustained ventricular tachycardia. MUSTT Investigators. *Ann Intern Med* 1996;125:35-39.
  47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with prior myocardial infarction, low ejection fraction and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
  48. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
  49. Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1991;67:578-584.
  50. The ESSEM investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation* 1993;87:323-329.
  51. The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
  52. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article—A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1988 Pacemaker Implantation). *Circulation* 2002;106:2145-2161.
  53. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with-out structural heart disease. *Circulation* 1992;85:1666-1674.
  54. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647-1670.
  55. Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994;127:1151-1158.
  56. Almendral JM, Ormaetxe J, Martinez-Alday JD, et al. Treatment of ventricular arrhythmias in patients with hyper-trophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl J:71-72.
  57. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, et al. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997;336:1562-1567.
  58. Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada syndrome. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:49-53.
  59. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J, et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 1992;69:1135-1141.

60. Klein LS, Miles WM, Heger JJ, Zipes DP. Transcutaneous pacing: patient tolerance, strength interval relations and feasibility for programmed stimulation. *Am J Cardiol* 1988;62:1126–1131.
61. Shinbane JS, Chu E, DeMarco T, et al. Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1295–1300.
62. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electro-physiol* 1996;19:747–751.
63. Connolly SJ, Kerr C, Gent M, Yusuf S. Dual-chamber versus ventricular pacing: critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578–583.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Almendral JM, Ormaetxe J, Martinez-Alday JD, et al. Treatment of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl J):71–72.
- Basta M, Klein GJ, Yee R, et al. Current role of pharmacologic therapy for patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin* 1997;15:587–597.
- Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747–751.
- Bolognesi R. The pharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Drug Ther* 1991;5:617–628.
- Camm AJ, Obel OA. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996;78:3–11.
- Connolly SJ, Kerr C, Gent M, Yusuf S. Dual-chamber versus ventricular pacing: critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578–583.
- Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;11:529–535.
- Gregoratos G, Chaitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Anti-arrhythmia Devices: Executive Summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998;97:1325–1335.
- Hammill SC, Packer DL. Amiodarone in congestive heart failure: unravelling the GESICA and CHF-STAT differences [editorial]. *Heart* 1996;75:6–7.
- Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994;331:31–38.
- Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1124–1132.
- Malcolm AD, Garratt CJ, Camm AJ. The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:139–147.
- Myrin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183–1187.
- Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785–792.
- Sarter BH, Callans DJ, Gottlieb GD, et al. Implantable defibrillator diagnostic storage capabilities: evolution, current status, and future utilization. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1287–98.
- Sopher SM, Camm AJ. New trials in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl):S211–S215.
- Wellens HJJ, Brugada P. Mechanism of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;62:10D–15D.
- Wipf JE, Lipsky BA. Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. *Arch Intern Med* 1990;150:1598–1603.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ	— атриовентрикулярный
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ИКД	— имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	— инфаркт миокарда
СВТ	— суправентрикулярная тахикардия
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ФП	— фибрилляция предсердий
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
WVIR	— частотно-адаптивный желудочковый кардиостимулятор





*Fei Lü, MD, Scott Sakaguchi, MD,  
и David G. Benditt, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Синкопе — синдром, включающий относительно короткий период временной и прекращающейся самостоятельно потери сознания, вызванной транзиторным уменьшением кровотока к головному мозгу (1, 2). В отсутствие полной потери сознания считается, что пациент перенес состояние, близкое к обмороку, либо близкое к синкопе, или пресинкопе.

Истинное синкопе — это часть широкого диапазона состояний, при которых потеря сознания является транзиторной и спонтанно обратимой. Итак, синкопе следует отличать от других симптомов, которые не являются истинными обмороками, однако часто неправильно классифицируются (судороги, нарушения сна). Более того, эпизод потери сознания не следует рассматривать как синкопе в отсутствие спонтанного прекращения. Подобным образом, если церебральная дисфункция не связана с недостаточным снабжением мозга питательными веществами, потеря сознания или кажущаяся потеря сознания не должны обозначаться как синкопе. Наконец, многие пациенты жалуются на менее специфичные симптомы, такие как вертиго или головокружение. Эти симптомы чаще не связаны с синкопе с клинической или патофизиологической точки зрения.

### КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Установление причины (или причин) синкопе играет ключевую роль в оценке прогноза и выборе эффективной стратегии лечения. Однако, к сожалению, диагностическая оценка таких пациентов по-прежнему связана с проблемами. Нередко пациенты с синкопе поступают в клиники, и им проводят дорогие исследования, многие из которых не являются необходимыми и, в конце концов, не помогают в установлении определенного диагноза. Создание специализированных клиник по обследованию пациентов с синкопе и публикация рекомендаций по диагностике и лечению могут играть важную роль в улучшении помощи таким больным (1).

В таблице 1 подытожены важнейшие причины синкопе. Ниже представлено краткое обобщение основных диагностических категорий.

1. *Синкопе, опосредованное через нервную систему*, включает ряд клинических состояний (табл. 1). Среди них лучше всего известно распространенное или вазовагальное синкопе. Другими формами нейрорефлекторного синкопе являются синдром каротидного синуса, или синкопе, триггером которого являются мочеиспускание или дефекация. Глотание или освобождение мочевого пузыря также могут быть триггерами рефлекторного синкопе. Кашель может быть триггером

**Таблица 1**  
**Классификация синкопе**

---

Нейроопосредованные рефлекторные синкопальные синдромы:
Вазовагальное синкопе (распространенный обморок)
Синкопе каротидного синуса
Ситуационное синкопе:
Острое кровотечение
Кашель, чихание
Стимуляция желудочно-кишечного тракта (глотание, дефекация, висцеральная боль)
Мочевыделение (после мочеиспускания)
После нагрузки
Другие (игра на духовых инструментах, подъем тяжестей, после еды)
Невралгия языкоглоточного и тройничного нервов
Ортостатическое синкопе
Первичные синдромы вегетативной недостаточности (изолированная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью)
Вторичные синдромы вегетативной недостаточности (диабетическая нейропатия, амилоидная нейропатия, препараты, алкоголь)
Объемная недостаточность (кровотечение, диарея, болезнь Аддисона)
Аритмии сердца как первичная причина
Дисфункция синусового узла (в том числе синдром брадикардии / тахикардии)
Заболевание атриовентрикулярной проводящей системы
Пароксизмальные суправентрикулярные и желудочковые тахикардии
Врожденные синдромы (синдром удлиненного интервала QT и синдром Бругада)
Дисфункция имплантированного устройства (кардиостимулятора и внутреннего кардиовертера-дефибриллятора)
Индукцированные препаратами проаритмии
Структурное сердечное или сердечно-легочное заболевание
Заболевание клапанов сердца
Острый инфаркт / ишемия миокарда
Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
Миксома предсердия
Острое расслоение аорты
Заболевание / тампонада перикарда
Эмболия легких / легочная гипертензия
Цереброваскулярные причины
Синдромы сосудистого обкрадывания

---

рефлекторной гипотензии, однако в этом случае гипотензия, индуцированная обусловленными кашлем механическими изменениями, может также способствовать возникновению обморока.

2. *Ортостатическое (постуральное) синкопе* является очень распространенным. Оно обычно ассоциируется с переходом от положений лежа или сидя в положение стоя. Чаще всего постуральные обмороки возникают через незначительное время после подъема, особенно если пациент прошел короткую дистанцию. Многие здоровые лица испытывают малую форму этого синкопе, когда им требуется моментальная поддержка сразу после перехода в вертикальное положение. Наиболее тяжелые формы постурального синкопе встречаются у хрупких лиц пожилого возраста, особенно при наличии вегетативной недостаточности (например, при диабете либо определенных заболеваниях центральной нервной системы) или в случае дегидратации (например, в условиях жаркой среды или при неадекватном приеме жидкостей). Склонность к возникновению постурального синкопе повышают определенные, часто назначаемые препараты, угнетающие вегетативную нервную систему и/или уменьшающие объем крови (например,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, антигипертензивные средства или вазодилататоры).
3. Аритмии сердца могут вызывать синкопе, если частота сердечных сокращений слишком низкая или слишком высокая для сохранения адекватного системно-

**Таблица 2**  
**Причины состояний, часто неправильно диагностируемые как синкопе**

---

Состояния с нарушением или потерей сознания
Метаболические расстройства (напр., гипогликемия, гипоксия и гипервентиляция с гипокапнией)
Эпилепсия
Интоксикация (препараты и алкоголь)
Вертебробазилярная транзиторная ишемическая атака
Состояния, напоминающие синкопе, но без потери сознания
Катаплексия
Атаки, сопровождающиеся падением
Психогенное псевдосинкопе
Транзиторные ишемические атаки, вызванные патологией сонных артерий

---

го артериального давления (АД). Брадикардия, в частности, синусовые паузы или атриовентрикулярная (АВ) блокада высокой степени, или асистолия после прекращения предсердной тахикардии являются наиболее распространенными причинами синкопе в этом разделе. В то же время, иногда этот тип синкопе возникает также в начале эпизода пароксизмальной желудочковой или суправентрикулярных тахикардий. Нейро-опосредованная гипотензия играет важную роль у этих пациентов. Риск синкопе, обусловленного аритмией, наибольший у лиц с фоновыми заболеваниями сердца (например, после перенесенного инфаркта миокарда или при болезни клапанов сердца) либо с нарушениями реактивности вегетативной нервной системы. Пациенты с подозрением на синкопе, индуцированное желудочковой тахикардией (ЖТ), должны быть незамедлительно направлены для электрофизиологического исследования сердца ввиду повышенного риска внезапной сердечной смерти (3).

4. *Структурные сердечно-легочные заболевания* (такие как острый инфаркт миокарда или легочная эмболия) являются относительно нечастыми причинами синкопе. Важными фоновыми механизмами являются нейроопосредованные рефлексы, а также прямое гемодинамическое влияние процесса острого заболевания.
5. *Цереброваскулярное заболевание* практически никогда не является причиной истинного синкопе (1, 2, 4). Возможное редкое исключение — вертебробазилярная транзиторная ишемическая атака (ТИА), однако это состояние случается редко и обычно сопровождается другими симптомами, такими как вертиго. Другой пример этого класса — обкрадывание подключичной артерии (о котором свидетельствует различие уровней АД, измеренного на разных руках, более 20 мм рт. ст.).
6. *Состояния, напоминающие синкопе* (табл. 2), упоминаются здесь только в связи с тем, что их часто ошибочно расценивают как синкопе, и в связи с этим возникают диагностические ошибки. В отсутствие важнейшего механизма синкопе (транзиторной глобальной гипоперфузии мозга) кажущийся эпизод потери сознания не должен рассматриваться как синкопе. Наиболее распространенными состояниями в этой категории являются судороги, нарушения сна, катаплексия, случайные падения и некоторые психиатрические состояния (например, приступы тревоги и истерические реакции).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Распространенность синкопе в различных популяциях колеблется от 15 до 25%. Наибольшей является частота возникновения синкопе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентов пожилого возраста в условиях ста-

ционной помощи. Недавно проведенные наблюдения показали, что на синкопе приходится примерно 1% визитов в отделения неотложной помощи в европейских странах (5, 6).

У трети пациентов с синкопе рецидивы симптомов регистрируют в течение 3 лет наблюдения (1, 7). Большинство этих рецидивов возникает в течение первых 2 лет. Предикторами рецидивов являются возвратные симптомы в анамнезе на момент обращения (то есть при наличии рецидивов увеличивается вероятность будущих рецидивов), возраст менее 45 лет или психиатрический диагноз. При положительном результате тестирования на поворотном столе (*tilt-testing*) риск рецидива в течение 2 лет у пациентов с более чем 6 синкопальными эпизодами превышает 50%.

Прогноз многих пациентов с синкопе, особенно молодых здоровых лиц с нормальной картиной ЭКГ и без заболевания сердца, является отличным. У большинства из них имеется один из нейроопосредованных синдромов. Однако прогноз синкопе не всегда благоприятный, особенно при наличии заболеваний сердца. Годичная смертность пациентов с кардиальными синкопе устойчиво выше (18–33%), чем у пациентов с некардиальными причинами (0–12%) или при необъяснимом синкопе (6%). Частота внезапной смерти в течение года составляет 24% у пациентов с кардиальной причиной, по сравнению с 3% в других двух группах (6–9).

Наличие и тяжесть структурного заболевания сердца являются наиболее важными предикторами риска смерти у пациентов с синкопе. Ранее считалось, что риск смерти у пациентов с кардиальными причинами синкопе такой же, как у сравнимых контрольных лиц с подобной выраженностью заболевания сердца. В то же время недавно полученные данные позволяют считать, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора ассоциируется с улучшением прогноза у лиц с необъяснимым синкопе при определенных клинических условиях, таких как дилатационная кардиомиопатия (10).

Факторами риска, способствующими возникновению аритмий сердца как причины синкопе или смерти, являются возраст больше 45 лет, наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, желудочковые аритмии и патологические изменения ЭКГ (помимо неспецифических изменений сегмента ST). Аритмии или смерть в течение одного года возникали у 4–7% пациентов без каких-либо факторов риска и у 58–80% у пациентов с тремя или более факторами риска.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Транзиторная глобальная гипоперфузия мозга является ключевым механизмом патофизиологии синкопе (1, 2). В подавляющем большинстве случаев сниженная перфузия мозга обусловлена транзиторным снижением системного артериального давления. В норме autoreгуляция церебрального кровотока поддерживается в широком диапазоне показателей системного АД. Снижение систолического АД до уровня 60 мм рт. ст. или менее обычно ведет к синкопе (рис. 1).

Целостность снабжения мозга питательными веществами зависит от механизмов поддержания системного АД. Наиболее важные из этих факторов:

- Барорефлексы и коррекция АД с помощью вегетативной нервной системы, контрактильность сердца и частота сердечных сокращений.
- Регуляция внутрисосудистого объема крови, включающая почечные и гормональные влияния для поддержания центрального кровотока.
- Церебральная autoreгуляция, обеспечивающая поддержание постоянного кровотока к мозгу в достаточно широком диапазоне показателей перфузионного давления.



**Рис. 1.** График, иллюстрирующий манеру, в которой происходит ауторегуляция мозгового кровотока в широком диапазоне системного давления при нормальных состояниях. На этом графике мозговой кровоток (ось y) остается относительно постоянным в диапазоне артериального давления (ось x) от 60 до 140 мм рт. ст. Лишь при более низких или более высоких уровнях давления кровотоки являются зависимым от данного показателя. Такие патологические состояния, как диабет или гипертензия, могут сдвигать зону «ауторегуляции» к более высоким показателям давления. В таких случаях пациенты могут быть даже более склонными к обморокам.

Транзиторная потеря защитных механизмов может быть обусловлена различными факторами, которые имеют место при вегетативной недостаточности, применении вазодилатирующих средств, диуретиков, дегидратации или кровопотере и могут снизить системное АД ниже уровня ауторегуляции и вызвать эпизод синкопе.

Важное место отводится коррекции уровня АД в ортостазе. При переходе из горизонтального в вертикальное положение отмечается значительный гравитационный сдвиг крови от грудной клетки к системе венозных емкостных сосудов ниже диафрагмы (1, 11). Объем этого сдвига составляет от 500 до 1000 мл крови, и в значительной степени он осуществляется в первые 10 с после перехода в вертикальное положение. При длительном (в течение 10 мин) пребывании в положении стоя высокое капиллярное трансмуральное давление в зависимых частях организма обуславливает фильтрацию свободной от белка жидкости в интерстициальные пространства. Вследствие этого гравитационно индуцированного образования пула крови и, соответственно, снижения объема плазмы уменьшается возвращение венозной крови к сердцу. Это, в свою очередь, ведет к быстрому снижению давления наполнения сердца и ударного объема. Немедленным ответом организма, направленным на сохранение сердечного выброса, является рефлекторно индуцированная тахикардия. В то же время вазоконстрикция и последующая коррекция состояния нейроэндокринной системы также рассматриваются как важные механизмы компенсации сниженного эффективного объема крови.

При многих формах синкопе ключевым фактором возникновения системной гипотензии является нарушение способности к вазоконстрикции. Кроме того, часто снижается активность скелетно-мышечного насоса, что связано с длительным нахождением в вертикальном положении. С другой стороны, определенные физиологические маневры помогают предотвратить гипотензию. Физические движения и скрещение ног улучшают насосную активность мышц. Переход в горизонтальное положение уменьшает потребность в вазоконстрикции. Усиление активности «дыхательного насоса» также увеличивает венозный возврат крови. Действительно, стимуляция активности дыхательного насоса рассматривается как перспективное

средство уменьшения склонности к развитию чрезмерной ортостатической гипотензии.

Неизбежным последствием потери сознания является снижение постурально-го тонуса. При отсутствии двигательной фиксации пораженный пациент перейдет в нейтральное положение с точки зрения гравитации (например, упадет на землю). Иногда могут поражаться несkeletalные мышцы, что приводит к нарушениям регуляции функции мочевого пузыря (часто) или кишечника (редко). В отдельных случаях наблюдаются толчкообразные движения после начала эпизода потери сознания. Из-за этих движений мышц не имеющие опыта свидетели могут ошибочно принять истинное синкопе за судорожное или другие расстройства.

## **СТРАТЕГИЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНКОПЕ**

Ключевой первый шаг обследования пациентов с синкопе — установить, действительно ли отмеченная потеря сознания была истинным синкопе. Для достижения этой цели с выгодным соотношением стоимости и информативности диагностических средств обследование пациентов должно быть тщательным и хорошо организованным. В то же время следует избегать чрезмерного применения ненужных методов исследования. Важнейшим аспектом (и нередко — единственным, который действительно необходим) является подробный анамнез заболевания и тщательное физикальное исследование.

### ***Начальное обследование — анамнез***

Данные анамнеза, представленные пациентом и свидетелями, очень часто позволяют выявить наиболее вероятную причину потери сознания, помогая в оценке необходимости в проведении последующего обследования. Имеются три ключевых вопроса: (1) Связана ли потеря сознания с синкопе или другими причинами, включая случайные падения? (2) Имеется ли заболевание сердца? (3) Имеются ли важные клинические особенности анамнеза, позволяющие заподозрить определенный диагноз?

Следует тщательно документировать детали, относящиеся к возникновению синкопальных эпизодов. В оценке пунктов, которые пациент не может вспомнить, полезной оказывается помощь свидетелей. Важнейшие особенности анамнеза, требующие рассмотрения:

#### ***Характеристика ситуаций, в которых обычно случается синкопе***

Положение тела (лежа, сидя или стоя), активность (в покое, нагрузка или период после еды), резкие движения шеи, опорожнение или дефекация, кашель или глотание; места скопления людей или жара, длительное пребывание в положении стоя или психологический стресс (страх, сильная боль, эмоциональные расстройства).

#### ***Определение продромальных симптомов***

Ассоциированы ли симптомы с тошнотой, рвотой, ощущением холода, потливостью, зрительной аурой, болью в шее или плечах, нарушением четкости зрения или сердцебиениями?

#### ***Документирование наблюдений свидетелей***

Способ падения (внезапное падение с возможностью повреждения или намеренное избежание повреждения), изменения цвета кожи, длительность синкопе, тип дыхания, физические движения (например, тонически-клонические или миоклонические движения); недержание мочи или жжение на языке.

#### ***Документирование симптомов после синкопе***

Утомляемость, спутанность сознания, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, потливость, ощущение холода, боли в мышцах, цвет кожи, повреждение или боль в

грудной клетке. Невозможность встать без того, чтобы вызвать другой эпизод, может свидетельствовать о нейроопосредованном рефлекторном синкопе.

*Характеристика риска рецидивов синкопе и/или жизненно угрожающих последствий*

Семейный анамнез синкопе, внезапной смерти или известных генетически передаваемых состояний (например, синдром удлиненного QT, синдром Бругада, аритмогенная желудочковая дисплазия). Наличие в анамнезе заболевания у пациента, потерявшего сознание, структурного заболевания сердца (например, перенесенный ранее инфаркт миокарда, заболевание клапанов сердца, врожденные состояния, перенесенные кардиохирургические вмешательства), неврологических состояний (болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень), метаболических расстройств / интоксикаций (диабет и алкоголизм) или злоупотребления препаратами (кокаин).

*Идентификация назначенных препаратов, предрасполагающих к синкопе*

Склонность к возникновению синкопе увеличивается при применении антигипертензивных, антиангинальных средств, антидепрессантов, антиаритмиков, диуретиков, любых препаратов, удлиняющих интервал QT. Проводилось ли недавно какое-либо изменение дозы? Добавлялись ли другие препараты?

### **Начальное обследование — физикальные данные**

Установлению причины возникновения синкопе могут помочь физикальные данные: изменения АД в ортостазе, сердечно-сосудистые нарушения, ответ на массаж каротидного синуса и (реже) неврологические признаки. Массаж каротидного синуса является рекомендуемым компонентом диагностики во время физикального обследования, особенно у пожилых людей (>60 лет). Целесообразно также включить в обследование ЭКГ, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, а также общий анализ крови.

Важными находками со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут побуждать к поиску причины синкопе, являются различие уровней АД, измеренного на обеих руках, патологические шумы на сердце и сосудах, признаки легочной эмболии, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, миксома или расслоение аорты. Признаки фокальных неврологических повреждений, таких как гемипарез, дизартрия, диплопия и вертиго, либо признаки паркинсонизма позволяют заподозрить, но недостаточны для диагностики неврологической причины нарушения сознания. В большинстве случаев эти пациенты не страдают от истинного синкопе и в связи с этим должны быть направлены для неврологического обследования.

### **Исходы начального обследования**

Результат начального обследования может состоять в выявлении «определенной» или «подозреваемой» (т. е. менее убедительной) причины симптомов, либо симптомы остаются полностью необъяснимыми.

### **Определенный диагноз**

Ряд состояний могут быть достаточно четко выявлены уже при тщательном начальном обследовании, и проведение дальнейших исследований не требуется. Примеры таких состояний:

- «Классическое» вазовагальное синкопе, при котором запускающие события, такие как боль, взятие крови, тяжелая боль или эмоциональный дистресс, ассоциированы с типичными продромальными симптомами.
- Ситуационное синкопе, которое возникает во время или немедленно после определенных ситуаций, таких как опорожнение мочевого пузыря, кашель или глотание.
- Постуральное («ортостатическое») синкопе, при котором документирована ортостатическая гипотензия, ассоциированная с синкопе или пресинкопе.

- Наличие на рутинной ЭКГ тяжелых нарушений, таких как паузы с асистолией >3 с, АВ блокада второй степени Мобитц-2, полная либо далеко зашедшая АВ блокада, хотя такие находки обнаруживают лишь во время более длительного мониторинга.

### **Подозреваемый диагноз**

Для пациентов с подозреваемым диагнозом на основании данных начального обследования необходимо тщательно подобранное «подтверждающее» тестирование (например, длительное мониторирование ЭКГ, тестирование с поворотным столом и/или электрофизиологическое исследование). В этих случаях диагностическое тестирование должно быть сначала ограничено оценкой подозреваемого диагноза. Его объем расширяют только в случае, если этот диагноз не подтверждается.

### **Необъяснимый диагноз**

В этих случаях стратегия последующего обследования различается в зависимости от тяжести и частоты возникновения эпизодов, наличия или отсутствия заболевания сердца.

- *Пациенты без признаков структурного заболевания сердца.* У большинства пациентов с единственным или редкими эпизодами синкопе в этой категории, вероятно, случаются нейроопосредованные синкопе. В этих случаях следует предпринять тестирование на поворотном столе и массаж каротидного синуса, если эти методы еще не выполнены. Целесообразно рассмотреть возможность психиатрического заболевания у пациентов без структурного заболевания сердца и с нормальной ЭКГ, особенно если анамнез свидетельствует о многочисленных синкопальных эпизодах (много эпизодов в течение каждой недели).
- *Пациенты со структурным заболеванием сердца.* У пациентов со структурным заболеванием сердца либо с измененной ЭКГ на этом этапе рекомендуется кардиологическое обследование. Оно должно включать эхокардиограмму, нагрузочное тестирование и, если для этого есть основания, длительное амбулаторное мониторирование ЭКГ (включая использование имплантируемых петлевых устройств) и инвазивное электрофизиологическое обследование. Для пациентов с приступами сердцебиения, ассоциированными с синкопе, особенно ценным является амбулаторное мониторирование ЭКГ (включая имплантируемые петлевые устройства). Почти в каждом случае эти пациенты должны быть направлены к специалисту по проблеме синкопе либо в центр диагностики синкопе.

## **ОСОБЫЕ ПРИЧИНЫ СИНКОПЕ**

### ***Нейроопосредованное рефлекторное синкопе***

Среди нейроопосредованных рефлекторных обмороков лучше всего известны и чаще всего встречаются вазовагальное синкопе и синдром каротидного синуса. Ситуационное синкопе (например, после мочеиспускания или в связи с кашлем) также отмечается достаточно часто.

### **Вазовагальное синкопе**

Триггером вазовагального синкопе могут быть различные факторы, в том числе неприятные зрелища, боль, чрезмерные эмоции и длительное пребывание в положении стоя. О вазовагальном происхождении свидетельствуют признаки вегетативной активации (например, покраснение и потливость) в фазе до начала мониторирования. Типичные проявления встречаются у примерно 40% пациентов с предполагаемым вазовагальным синкопе. Для подтверждения диагноза часто используется проба с переходом в вертикальное положение на поворотном столе. Это



единственный лабораторный метод исследования, который считается полезным в диагностике вазовагального синкопе.

Как правило, первым шагом ортостатической пробы на поворотном столе является «пассивный» переход пациента в положение с головой вверх под углом 70 градусов. В этот момент пациент поддерживается опорной поверхностью и слегка придерживается к телу тесемками в течение 20–45 мин (12). При необходимости проба сочетается с медикаментозным воздействием (изопроterenол или нитроглицерин). Это особенно целесообразно в случае короткой пассивной фазы (20–30 мин). До недавнего времени чаще всего использовали провокационную пробу с изопроterenолом, обычно с повышением дозы с 1 до 3 мкг/мин. В то же время, внутривенное или сублингвальное назначение нитроглицерина стало популярным, отчасти, потому, что ускоряет процедуру без неблагоприятного воздействия на ее диагностическую ценность.

Данные ортостатической пробы на поворотном столе без введения препаратов позволяют хорошо выявлять различия между симптомными пациентами и бессимптомными лицами из контрольной группы. Частота ложноположительных результатов пробы составляет примерно 10%. Чувствительность пробы повышается при применении фармакологической провокации (изопроterenол или нитроглицерин), однако за счет снижения специфичности. Для пациентов без тяжелого структурного заболевания сердца положительный результат пробы на поворотном столе (особенно если во время пробы воспроизводятся спонтанные симптомы пациента) может рассматриваться как достаточный для установления диагноза. С другой стороны, у пациентов без структурного заболевания сердца следует исключить другие, более серьезные причины синкопе, прежде чем полагаться на положительный результат пробы на поворотном столе. В большинстве случаев ортостатическая проба на поворотном столе не может быть надежным предиктором исходов лечения. Значительно лучше осваиваться на клиническом наблюдении.

Для оценки синкопе в лаборатории тестирования функции вегетативной нервной системы иногда используются проба Вальсальвы, проба с активным переходом в вертикальное положение, холодной прессорный тест и кашлевая проба. Однако их клиническая ценность остается неясной, а роль в оценке пациентов с подозрением на вазовагальные обмороки — незначительной. Сейчас крайне отрицательным является отношение к ранее использовавшейся пробе с надавливанием на глазные яблоки. Для установления причины синкопе врачи нередко назначают неврологические обследования (магнитно-резонансную визуализацию или компьютерно-томографическое сканирование головы, а также электроэнцефалограмму). Однако обычно эти методы дают мало информации для установления диагноза, особенно в случае нейрорефлекторного синкопе. Противоречивой темой остается проба с введением аденозинтрифосфата (АТФ). Обычно ее не применяют у пациентов с вазовагальным синкопе. Эта проба может быть информативной у пожилых пациентов с обморочными приступами, у которых большое (но пока не доказанное) значение могут иметь нейрорефлекторные механизмы. Индуцированные АТФ паузы длительностью более 6–10 с, даже если они прерываются высказывающимися сокращениями, определяются как патологические. Проба с введением АТФ противопоказана пациентам с астмой.

В подавляющем большинстве случаев вазовагального синкопе пациентов, в первую очередь, следует успокоить и объяснить природу этого состояния. При множественных возвратных синкопе беседа с пациентом, прежде всего, должна быть сконцентрирована на рассмотрении типов ситуаций, в которых наиболее часто случается синкопе (например, в условиях жаркой среды, пребывания в толпе,

при эмоционально неприятных обстоятельствах). Кроме того, беседа направлена на выявление типичных предостерегающих симптомов (ощущение жары / холода, потливость, холодный и влажный пот, тошнота), которые позволяют многим пациентам распознать и ответить на угрозу возникновения эпизода и, таким образом, избежать обморока. Так, когда это возможно, желательно избегать венопункции, однако важным является и психологическое декондиционирование. Следует также обсудить необходимость дополнительных мероприятий с позиций здравого смысла, таких как поддержка достаточного уровня гидратации и целесообразность избежать длительного пребывания в вертикальном положении и/или жарких помещениях с ограниченным пространством.

Средства «расширения объема» и умеренные физические тренировки являются одними из наиболее безопасных начальных подходов (1, 13). Полезными могут быть «тренировка поворотом» (прогрессивное увеличение длительности пассивного перехода в вертикальное положение), а также определенные физические маневры (скрещивание ног и потягивание рук) при возникновении симптомов-предшественников.

В лечении вазовагального синкопе использовались многие препараты ( $\beta$ -блокаторы, дизопирамид, скополамин, клонидин, теофиллин, флудрокортизон, эфедрин, этилэфрин, мидодрин и ингибиторы серотонина). Результаты нередко оказывались удовлетворительными в неконтролируемых исследованиях, однако в плацебо-контролируемых исследованиях не удалось показать пользу применения большинства из этих препаратов (1). Принципиальным исключением является мидодрин, вазоконстрикторный препарат (15, 16). Противоречивой остается конечная роль кардиостимуляции при вазовагальном синкопе. Кардиостимуляция может быть полезной у отдельных пожилых пациентов, у которых документирована длительная асистолия.

## **Синдром каротидного синуса**

Спонтанный синдром каротидного синуса (примерно 1% случаев синкопе от всех причин) можно определить как синкопе, возникающее в тесной связи со случайной механической манипуляцией на шее (очевидно, медиатором в этом случае являются каротидные синусы) и которое воспроизводится путем массажа каротидного синуса (МКС). *Индукцированный* синдром каротидного синуса диагностируют, когда у пациентов обнаруживается патологический ответ на МКС и при обследовании не выявляют других причин синкопе. Итак, для установления диагноза индуцированной формы не требуется «классический» анамнез. При таком подходе синдром каротидного синуса встречается чаще, примерно у 26–60% пациентов с необъяснимым синкопе.

Синдром каротидного синуса можно диагностировать, когда при проведении МКС воспроизводятся симптомы в сочетании с периодом асистолии, пароксизмальной АВ блокадой и/или выраженным снижением (обычно  $> 50$  мм рт. ст.) системного систолического АД. Во многих ситуациях наиболее убедительные результаты получают, когда массаж каротидного синуса проводится в вертикальном положении тела. В отсутствие в анамнезе случаев спонтанного синкопе, следует отличать чрезмерный ответ (гиперчувствительность каротидного синуса) от синдрома каротидного синуса. При проведении МКС чаще всего встречаются неврологические осложнения (0,01–0,14%) (17, 18). МКС не следует проводить у пациентов с ТИА или инсультом, перенесенными в течение последних 3 месяцев, либо у пациентов с шумами на сонных артериях (за исключением случаев, когда доплерография каротидных артерий позволяет убедительно исключить выраженное сужение сонной артерии) (1).

Существуют два подхода к проведению МКС. Вероятно, первый метод используется наиболее часто. Процедуру выполняют в течение не более 5 с в горизонтальном положении. Как позитивный ответ расценивают желудочковые паузы  $\geq 3$  с и/или падение систолического АД  $\geq 50$  мм рт. ст. Частота положительного результата пробы оценивается в 35%. Патологические ответы могут также наблюдаться у пациентов без синкопе. Если выполняется только массаж в горизонтальном положении, диагноз можно пропустить примерно в трети случаев (19). Второй метод требует воспроизведения спонтанных симптомов во время МКС в течение 10 с в горизонтальном и вертикальном положениях. Положительный ответ наблюдали у 49% пациентов с синкопе неопределенного происхождения и у 60% пожилых пациентов с синкопе и синусовой брадикардией, однако лишь у 4% пациентов без синкопе. Способность вызывать симптомы является, очевидно, наиболее полезной конечной точкой для оценки синдрома каротидного синуса.

Лечение синдрома каротидного синуса определяется результатами МКС (а именно, оценкой относительной важности кардиоингибиторных или вазодепрессорных ответов). Кардиостимуляция полезна при синдроме каротидного синуса и является методом выбора у пациентов с документированной брадикардией. У пациентов с выраженным вазодепрессорным ответом может быть необходимым осторожное применение вазоконстрикторов (например мидодрин).

### **СИТУАЦИОННЫЕ ОБМОРОКИ**

Ситуационные обмороки включают широкий диапазон клинических проявлений. Они характеризуются особыми клиническими условиями, окружающими факторами, очевидно, способствующими возникновению события. Примерами ситуационных обмороков являются кашлевое синкопе, синкопе при мочеиспускании, синкопе при глотании (табл. 1). Выявление этих состояний отчетливо зависит от тщательности получения информации в отношении анамнеза заболевания. В связи с этим, лечение в значительной степени направлено на избежание запускающих обстоятельств или, по крайней мере, уменьшение риска, ассоциированного с этими обстоятельствами. Например, мужчинам рекомендуют сидеть при мочеиспускании, особенно при полном мочевом пузыре или после недавнего потребления значительного количества алкоголя.

### ***Ортостатическая гипотензия***

Диагноз ортостатического синкопе можно установить, если документирована гипотензия, ассоциированная с синкопе или пресинкопе, при переходе в вертикальное положение. Для установления диагноза ортостатической гипотензии уровень АД следует измерить после перехода пациента из горизонтального положения, в котором он пребывал, по крайней мере 5 мин, в вертикальное. Для практических целей ортостатическую гипотензию часто определяют как снижение систолического АД на 30 мм рт. ст. и более в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение, независимо от появления симптомов. Если пациент не может переносить пребывание в положении стоя в течение этого периода, следует зарегистрировать наиболее низкий показатель систолического АД в вертикальном положении.

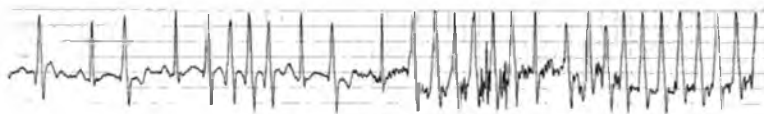
У пациентов с ортостатической гипотензией особенно важно выявить фоновый сердечно-сосудистый, неврологический или фармакологический этиологический фактор. Прежде всего, необходимо уточнить наличие не-нейрогенных обратимых причин ортостатической гипотензии, таких как уменьшение объема жидкости, эффект препаратов (часто) и сопутствующих заболеваний (диабет, алкоголизм, реже —

недостаточность надпочечников). Из фармакологических средств возникновение ортостатического синкопе чаще всего ассоциируется с приемом вазодилаторов и диуретиков. Ассоциация ортостатического синкопе с приемом алкоголя обусловлена тем, что алкоголь не только нарушает переносимость ортостатической нагрузки, но также индуцирует вегетативную и соматическую нейропатию. Для улучшения симптомов обычно достаточно устранить действие препарата либо другого причинного фактора.

Начальное лечение пациентов с ортостатическим синкопе включает обучение в отношении факторов, способных усилить либо провоцировать гипотензию при переходе в вертикальное положение. В частности, следует избегать внезапного перехода в вертикальное положение, особенно утром, после пребывания в кровати всю ночь, либо длительного неподвижного пребывания в положении стоя. Другими существенными факторами, которые могут повышать склонность к ортостатической гипотензии, являются высокая температура окружающей среды (включая воздействие горячих ванн, душа или сауны, ведущее к вазодилатации), потребление обильной пищи (особенно с очищенными углеводами) и тяжелые перегрузки.

Пациентам с ортостатической гипотензией следует рекомендовать увеличить потребление с пищей соли и жидкости, если нет противопоказаний (гипертензии). В некоторых случаях улучшение симптомов достигается путем сна с приподнятым положением головы (на 20–25 см над уровнем кровати). Для преодоления симптомов полезными могут быть определенные физические контрмеры, такие как скрещение ног, сидение на корточках, наклон вперед, потягивание рук, и другие. Исследуют возможность применения устройств с сопротивлением на вдохе для облегчения функции респираторного «накачивания крови».

Когда лишь физических маневров недостаточно, могут быть показаны фармакологические вмешательства. Вероятно, наиболее распространенными средствами лечения ортостатической гипотензии являются флудрокортизон и мидодрин. Флудрокортизон — синтетический минералокортикоид с минимальным глюкокортикоидным эффектом для увеличения количества внутри- и внесосудистой жидкости. Начальная доза обычно составляет 0,1 мг один раз в сутки, затем она увеличивается на 0,1 мг с 1–2-недельными интервалами до 0,3 мг в сутки, если это необходимо. Прессорный эффект не наступает немедленно. Для его манифестации требуется несколько дней, а для достижения полного эффекта — высокое диетическое потребление соли. Достаточно точным критерием адекватного восполнения жидкости является увеличение веса на 2–3 кг. Можно ожидать возникновения небольших отеков в связи с увеличением потребления жидкости. На фоне приема флудрокортизона в течение 2 недель может развиться гипокалиемия, и в этом случае рекомендуют калиевые добавки. Мидодрин — это препарат, который после абсорбции конвертируется в его активный метаболит, дезглимидодрин. Он действует на  $\alpha$ -адренорецепторы, что приводит к сужению артериальных резистивных и венозных емкостных сосудов. Мидодрин назначают в дозе от 2,5 до 10 мг три раза в день. Применение мидодрина особенно важно у пациентов с тяжелой постуральной гипотензией, а также с вегетативной недостаточностью (20). Для пациентов с гипертонией потенциальной проблемой при лечении ортостатической гипотензии является гипертензия в горизонтальном положении. У некоторых пациентов лучший контроль гипертонии способствует коррекции ортостатической гипотензии. У других пациентов может оказаться необходимой коррекция до более высоких уровней АД в покое, чем те, которые обычно считаются желательными.



**Рис. 2.** Запись ЭКГ 28 летней женщины без существенных особенностей медицинского анамнеза, которая поступила в палату неотложной помощи с возвратными синкопе. С помощью телеметрического наблюдения документировали повторные эпизоды тахикардии с широкими комплексами QRS. Во время электрофизиологического исследования легко индуцировали ортодромную АВ реципрокную тахикардию. Эта тахикардия имела тенденцию к трансформации в фибрилляцию предсердий с частыми желудочковыми ответами и, наконец, однажды — в фибрилляцию желудочков. Была проведена успешная абляция левого переднебокового дополнительного пути проведения. Впоследствии у пациентки симптомов не было.

### ***Аритмии сердца как первичная причина синкопе***

Синкопе может возникать вследствие бради- и тахикардий. Адекватное обследование пациентов с синкопе, ассоциированными с аритмиями сердца и признаками повышенного риска внезапной сердечной смерти (например, с тяжелым фоновым структурным заболеванием сердца), должно осуществляться кардиологом-электрофизиологом.

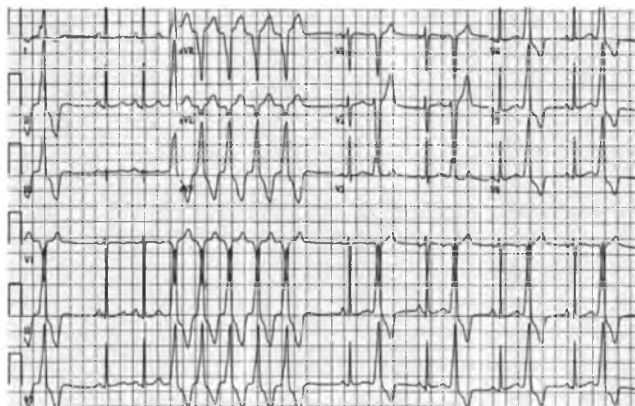
#### **БРАДИАРИТМИИ**

Диагноз дисфункции синусового узла, ведущей к синкопе, устанавливают с помощью регистратора событий или имплантированного петлевого регистратора в тех случаях, когда симптомы четко связаны с синоатриальной брадикардией (иногда — длительной паузой после прекращения предсердной тахикардии). В отсутствие такой связи о высокой вероятности симптомного заболевания синусового узла свидетельствуют тяжелая синусовая брадикардия (менее 40 сокращений в минуту) или синусовые паузы длительностью более 3 с. Аггравация брадикардии на фоне медикаментозного лечения часто демаскирует синдром слабости синусового узла. Обычно для его лечения требуется кардиостимулятор, предпочтительно — система кардиостимуляции предсердий с частотно-адаптивным сенсором.

Причиной синкопальных эпизодов может быть хроническая или пароксизмальная АВ блокада. Одной из наиболее важных причин синкопе во время длительного мониторирования является брадикардия вследствие перемежающейся АВ блокады. Наличие АВ блокады второй степени типа Мобитц II, АВ блокады третьей степени либо перемежающейся блокады левой и правой ножек пучка Гиса разумно рассматривать как диагностический критерий синкопе, обусловленного брадикардией. В сложных случаях могут быть показаны мониторирование событий, электрофизиологическая оценка АВ проведения с медикаментозными пробами или без таковых, а также индукция тахикардий. Иногда для выявления корреляции между аритмией (часто — пароксизмальной АВ блокадой) и синкопе в трудных для диагностики случаях требуются длительные периоды обследования. При применении имплантируемого петлевого регистратора оно может длиться 5–10 месяцев.

#### **ТАХИАРИТМИИ**

Суправентрикулярные тахикардии нечасто являются причиной синкопе (рис. 2). В то же время, ощущение головокружения и синкопе могут возникать в начале эпизодов тахикардии, до достижения сосудистой компенсации, либо в результате



**Рис. 3.** Запись ЭКГ у 52-летнего мужчины с инфарктом миокарда и стенокардией в анамнезе, который поступил для обследования на предмет возвратных эпизодов синкопе. При эхокардиографическом исследовании не выявлено признаков изменения функции левого желудочка. Телеметрические записи в стационарных условиях позволили выявить множественные эпизоды желудочковой тахикардии. Аритмия ассоциировалась с синкопе, однако без каких-либо других симптомов, таких как сердцебиение. Была проведена успешная абляция желудочковой тахикардии. Впоследствии у пациента симптомов не было.

длительной брадикардии в конце эпизода. У пациентов с синдромом преэкситации (Вольфа-Паркинсона-Уайта — ВПУ) может также повышаться риск внезапной сердечной смерти. У большинства пациентов с суправентрикулярными тахикардиями средством выбора является радиочастотная катетерная абляция. Трепетание и фибрилляция предсердий могут приводить к синкопе у пациентов со структурным заболеванием сердца или обезвоживанием. Имплантация кардиостимулятора может потребоваться в случаях синкопе, ассоциированного с асистолической паузой в момент прекращения суправентрикулярных тахикардий.

ЖТ чаще всего возникают у пациентов со структурным заболеванием сердца, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дилатационной кардиомиопатией. В то же время, примерно у 10-15% пациентов с ЖТ нет явных признаков структурного заболевания сердца.

**ЖТ, ассоциированные с ИБС или дилатационной кардиомиопатией.** Желудочковые тахикардии являлись причиной возникновения синкопе приблизительно у 20% пациентов, направленных на электрофизиологическое исследование (рис. 3). Возможность индуцирования симптомов синкопе вследствие аритмии зависит от частоты ритма сердца во время тахикардии, функционального состояния левого желудочка, а также эффективности периферической констрикции сосудов. Основой лечения ЖТ, ассоциированной со структурным заболеванием сердца, является имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (АКД). Как дополнительные средства лечения, сейчас рассматриваются медикаментозная терапия и транскатетерная абляция. Противоречивая тема — лечение неустойчивой ЖТ при наличии эпизодов синкопе. По существу, синкопе, ассоциированное с неустойчивой ЖТ и сниженной функцией левого желудочка, требует терапии АКД. Однако АКД может не предотвратить обморока вследствие задержки выявления аритмии и заряда



**Рис. 4.** Запись ЭКГ у 36-летнего мужчины без клинических признаков заболевания сердца, который поступил для обследования на предмет возвратных эпизодов синкопе. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены частые желудочковые экстрасистолы и неустойчивая желудочковая тахикардия, которые были четко связаны с его симптомами. Морфология желудочковых эктопических сокращений на 12-канальной ЭКГ свидетельствовала об их происхождении из выносящего тракта правого желудочка. Были проведены электрофизиологическое исследование и успешная абляция желудочковых аритмий.

АКД. При наличии показаний в этой ситуации можно рассмотреть целесообразность антиаритмической терапии и/или абляции.

**Идиопатические желудочковые тахикардии и синкопе.** Наиболее распространенным типом идиопатической ЖТ является идиопатическая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка (рис. 4). На нее приходится примерно 80% всех случаев идиопатических ЖТ и примерно 10% от общего числа пациентов, обследуемых на предмет ЖТ. Синкопе — достаточно распространенное проявление (23–58%). У некоторых пациентов с клинически нормальным сердцем могут случаться идиопатические ЖТ из левого желудочка. Их источник может находиться в выносящем тракте левого желудочка либо, вероятно, ножках пучка Гиса. В большинстве случаев эти идиопатические ЖТ легко поддаются абляции. Эффективным может оказаться медикаментозное лечение, включающее препараты классов I или III,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и аденозин.

**Менее распространенные аритмические причины.** Другими, менее распространенными аритмическими причинами синкопе, являются аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдромы удлиненного интервала QT, синдром Бругада и гипертрофическая кардиомиопатия. Эти состояния очень важно распознавать. Поскольку

**Таблица 3**  
**Клинические черты, позволяющие отличить синкопе от судорог**

<i>Клинические находки в пользу диагноза</i>	<i>Вероятность судорог</i>	<i>Вероятность синкопе</i>
Находки во время эпизода потери сознания (по наблюдениям свидетелей)	Тонически-клонические движения обычно длятся долго, их начало совпадает с потерей сознания Гемилатеральные клонические движения Явные автоматизмы, такие как жевание либо громкие движения губами, либо образование пены во рту Покалывания языка	Толчкообразные движения всегда длятся недолго (менее 15 с) и начинаются после потери сознания
Симптомы перед событием	Синюшность лица Аура (например, сладкий запах) «Точки и иголки»	Тошнота, рвота, дискомфорт в животе, ощущение холода, потливость (нейроопосредованная)
Симптомы после события	Длительная спутанность сознания Боли в мышцах Недержание мочи Повреждение Головная боль Сонливость	Обычно симптомы длятся недолго Тошнота, рвота, бледность (нейроопосредованная) Обычно без спутанности сознания Усталость (вазовагальный обморок)

они часто ассоциируются с повышением риска внезапной сердечной смерти, лучше всего направлять таких пациентов для ведения в специализированные центры.

### ***Структурные сердечные и сердечно-легочные причины синкопе***

Наиболее распространенные причины синкопе как результата структурного заболевания сердца и легких приведены в таблице 1. В этих случаях синкопе возникает как прямой результат структурных нарушений либо как следствие нейрорефлекторных расстройств, триггером которых является заболевание сердца. Так, в некоторых случаях синкопе при остром инфаркте миокарда либо тяжелом аортальном стенозе может быть обусловлено снижением сердечного выброса. Альтернативой может быть нейрорефлекторная вазодилатация, вызывающая гипотензию. Вероятно, чаще всего имеют место оба механизма. В любом случае лечение лучше направить на устранение специфического повреждения сердца и его последствий.

### ***Цереброваскулярные причины синкопе***

В целом, цереброваскулярные заболевания редко вызывают истинное синкопе. Еще менее распространены неврологические причины. В результате пробы, направленные на выявление этих заболеваний, редко имеют ценность в раннем обследовании пациентов с синкопе. Состояния, возможность которых имеет смысл рассмотреть: (1) подключичное обкрадывание, (2) мигрень, (3) первичная вегетативная недостаточность, (4) болезнь Паркинсона. С другой стороны, при проведении дифференциальной диагностики не рассматриваются ТИА и эпилепсия. Как правило, ТИА не вызывают потери сознания, за очень редким исключением случаев вертебро-базиллярных ТИА. Эпилепсия не является формой синкопе, однако должна рассматриваться в дифференциальной диагностике транзиторной потери сознания (см. следующий раздел).



### **Состояния, напоминающие синкопе**

Определенные медицинские состояния (табл. 2) могут вызывать настоящую или очевидную потерю сознания, напоминающую синкопе, однако на самом деле не являющуюся истинным синкопе. Оценка степени сходства приведенных событий с синкопе в значительной степени зависит от качества изучения событий врачом.

#### **Эпилепсия**

В таблице 3 обобщены основные различия между синкопе и эпилепсией. Очевидно, важнейшим аспектом являются нарушения двигательной активности. При синкопе достаточно часто наблюдаются толчкообразные движения рук и ног в течение короткого периода времени. Нередко не имеющие опыта свидетели неправильно интерпретируют эти движения как указывающие на «судороги». Однако толчкообразные движения во время эпизодов синкопе отличаются от судорог во время большого эпилептического припадка: (1) продолжительность этих движений меньше у пациентов с синкопе; (2) они появляются *после* начала потери сознания; (3) они менее грубые; (4) они не имеют «тонически-клонических» черт, характерных для судорог во время истинного большого эпилептического припадка.

#### **Катаплексия**

Термином «катаплексия» обозначают потерю мышечного тонуса, часто ассоциированную с эмоциональной лабильностью. В отличие от вазовагального синкопе, триггеры, такие как боль, страх и тревога, не имеют важного значения. Катаплексию могут спровоцировать неожиданная информация или смех. Более распространены частичные атаки (опускание нижней челюсти, качание или кивание головой). Полные атаки напоминают синкопе, так что пациент вообще не способен отвечать, хотя он или она полностью пребывает в сознании и понимает, что происходит. Нарколепсию диагностируют на основании тетрады нарколепсии: (1) чрезмерная дневная сонливость; (2) катаплексия; (3) гипногические галлюцинации; (4) паралич сна.

#### **Психогенное псевдосинкопе**

Диагностика психиатрического происхождения эпизода кажущейся (не «истинной») потери сознания основана на тщательном исключении других причин синкопе. При психогенном псевдосинкопе не наблюдаются изменения АД или частоты сердечных сокращений. Кроме того, особенностью психогенного псевдосинкопе нередко является слишком частое возникновение симптомов, что не характерно для «истинных» обмороков. Действительно, в «слишком большое» количество эпизодов трудно поверить. Психиатрическое обследование особенно рекомендуется пациентам с частыми псевдосинкопе и рецидивами, которые сочетаются с множественными другими соматическими жалобами, а также указаниями на стресс, тревогу и, возможно, другие психиатрические расстройства. В то же время, специфическое неврологическое обследование показано лишь при наличии каких-либо признаков вегетативной недостаточности либо выявлении неврологического заболевания. У некоторых пациентов для исключения наличия аритмий сердца показано обследование с помощью имплантируемого петлевого регистратора.

#### **Гипервентиляция**

Под гипервентиляцией понимают увеличение частоты дыхания по сравнению с метаболическими потребностями. Это ведет к серии физиологических изменений, таких как гипокапния, констрикция церебральных сосудов и снижение церебрального

кровотока. В таком случае акт гипервентиляции может привести к синкопе. Однако это случается очень редко. Когда для этого есть основания, головокружение, а также покалывание пальцев рук или ног могут расцениваться как физиологические проявления чрезмерной частоты дыхания. Они являются наиболее распространенными проявлениями синдрома гипервентиляции.

### **СИНКОПЕ У ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Не-психиатры часто оценивают жалобы пациентов с психиатрическим анамнезом как «психогенные». Симптомы, напоминающие синкопе, чаще всего возникают при трех психиатрических расстройствах: конверсионных реакциях, искусственных (factitious) нарушениях и аггравации. Однако другие пациенты с «большими» психиатрическими состояниями, такими как биполярные расстройства, депрессия и шизофрения, принимают препараты, которые могут вызвать вегетативные нарушения, ведущие к синкопе, либо другие состояния с повышенной склонностью к возникновению синкопе (синдром удлинённого интервала QT). Основные «виновники» — фенотиазины, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы.

### **Приступы падения**

Термином «приступ падения» называют феномен, при котором случается очень кратковременный приступ, во время которого пациент внезапно падает без какого-либо предупреждения. Эти приступы чаще возникают у лиц пожилого возраста, особенно женщин. Обычно события являются слишком короткими, и пациент не уверен, была ли потеря сознания, причем вероятнее всего, что ее не было. Нередко пациент помнит, как ударился о землю, испытал небольшое физическое повреждение. Ключевую роль играет анамнез, особенно документирование того, что пациент помнит о падении и обычно отрицает какую-либо потерю сознания.

## **ВНУТРИГОСПИТАЛЬНАЯ ИЛИ ВНЕГОСПИТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИНКОПЕ?**

Внутригоспитальное обследование пациентов с синкопе может быть необходимым в определенных случаях. К сожалению, в большинстве госпиталей недостаточно оснащения, а организация работы неадекватна для оптимального ведения таких пациентов. Для обеспечения более эффективного подхода к решению проблемы может оказаться необходимой организация мультидисциплинарной группы врачей, например, включающей кардиологов, неврологов и психиатров. В некоторых госпиталях этот тип организованного подхода реализован в виде «клиники синкопе» или «подразделения синкопе». Подразделения синкопе способны улучшить точность, а также соотношение стоимости и эффективности обследования и лечения синкопе.

Госпитализация настоятельно рекомендуется пациентам с подозрением на кардиальное синкопе или с повышенным риском внезапной сердечной смерти (например, с ИБС и сниженной фракцией выброса). У этих пациентов часто случаются синкопе, сопровождающиеся тяжелым физическим повреждением или авариями на транспорте. Важными индикаторами кардиального синкопе являются фоновое структурное заболевание сердца и/или нарушения на исходной ЭКГ. Менее частым, однако существенным прогностическим маркером является семейный анамнез внезапной смерти, так как определенные злокачественные желудочковые аритмии имеют генетическую основу (синдром удлинённого интервала QT, синдром Бругада, семейные кардиомиопатии). Внутригоспитальное обследование обычно не требу-

ется при подозрении на нейропосредованное синкопе, особенно у пациентов без признаков заболевания сердца. По существу, госпитализация не нужна в тех случаях, при невысоком риске смерти, а также при низкой вероятности рецидивов в ближайшем периоде, ведущих к повреждению либо нанесению вреда здоровью других людей. В то же время, следует посоветовать пациенту избежать вождения, когда это не является необходимым, а также рискованных занятий, связанных с работой или отдыхом. В этом случае для установления окончательного диагноза необходимо дальнейшее амбулаторное обследование.

## РЕЗЮМЕ

Синкопе — очень распространенная проблема в повседневной практике. Для того, чтобы дать пациенту с синкопе рекомендации в отношении лечения и прогноза, необходимо установить причину симптомов. Решение этой задачи требует разработки организованного подхода к обследованию пациентов с синкопе. При этом нужно думать о наиболее вероятной причине симптомов в данной клинической ситуации. Ключевым элементом установления наиболее вероятного диагноза является начальное обследование пациента, в особенности — подробный медицинский анамнез. В зависимости от находок, полученных на этом начальном этапе, можно тщательно отобрать дальнейшие диагностические пробы, необходимые для подтверждения клинического подозрения. Следует избегать случайного проведения исследований для скрининга пациентов с синкопе, имеющих невыгодное соотношение стоимости и эффективности.

Цель этого раздела — описать алгоритм обследования и лечения, который сводит к минимуму потери ресурсов и привлекает внимание к наиболее эффективным средствам точного установления диагноза синкопе.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Wendy Markuson и Barry L.S. Detloff за помощь в подготовке рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Europace* 2004;6:467–537.
2. Blanc JJ, Benditt DG. Syncope: definition, classification, and multiple potential causes. In: Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton RS, eds. *The Evaluation and Treatment of Syncope. A Handbook for Clinical Practice*. Futura Blackwell, Elmsford, NY, 2003, pp. 3–10.
3. Lu F, Bergfeldt L. Role of electrophysiological testing in the evaluation of syncope. In: Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton RS, eds. *The Evaluation and Treatment of Syncope. A Handbook for Clinical Practice*. Futura Blackwell, Elmsford, NY, 2003, pp. 80–95.
4. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:160–175.
5. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5:283–291.
6. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815–820.
7. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878–885.
8. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001;111:177–184.
9. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984;13:499–504.
10. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antitarrhythmia Devices—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703–1719.
11. Smit AA, Halliwell JR, Low PA, Welling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1–10.
12. Benditt DG, Ermis C, Lu F. Head-up tilt table testing. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. W. B. Saunders, Philadelphia, 2004, pp. 812–822.

13. Younoszai AK, Franklin WH, Chan DP, et al. Oral fluid therapy. A promising treatment for vasodepressor syncope. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:165–168.
14. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684–1689.
15. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, et al. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:A80–A83.
16. Perez-Lugones A, Schweikerl R, Pavia S, et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:935–938.
17. Davies AJ, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998;81:1256–1257.
18. Munro NC, McIntosh S, Lawson J, et al. Incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1248–1251.
19. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;105:2741–2745.
20. McTavish D, Goa KL. Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989;38:757–777.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Europace* 2004;6:467–537.
- Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:160–175.
- Blanc JJ, L'Her C, Toulza A, Gao B, et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815–820.
- Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684–1689.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AB	— атриоventрикулярный
AD	— артериальное давление
AKД	— автоматический кардиовертер-дефибриллятор
ATФ	— аденозинтрифосфат
ВПУ	— Вольфа-Паркинсона-Уайта
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
МКС	— массаж каротидного синуса
ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ЭКГ	— электрокардиограмма



V

---

**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

---

*Mark Scoote, MB BS, BSc, Ian F. Purcell, MD  
и Philip A. Poole-Wilson, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сердечная недостаточность — это клинический синдром, запускаемый вследствие нарушений функции сердца. До недавнего времени наше понимание этого состояния было сосредоточено на разнообразных патологических повреждениях сердца, ведущих к его дисфункции, обычно в форме изменений сократительной функции. Одним из самых ранних терминов, использовавшихся для описания синдрома сердечной недостаточности, была «водянка». Происхождение названия связано с тем, что это состояние характеризуется задержкой соли и воды. Несмотря на это очевидное системное проявление, сердечная недостаточность все-таки рассматривалась, прежде всего, как заболевание сердца. В последние годы произошел существенный прогресс в нашем понимании патофизиологии сердечной недостаточности. Его ключевым моментом было осознание того, что сердечная недостаточность — это мультисистемное расстройство, при котором нарушения в сердце, сосудах, скелетных мышцах и почках комбинируются с разнообразными нейрогормональными нарушениями, формируя синдром сердечной недостаточности. Особенно большое значение имела появившаяся концепция, что многие компенсаторные механизмы, предназначенные для преодоления первичного повреждения сердца, парадоксально запускают в действие разнообразные неблагоприятные последствия для функции сердца, приводящие к постепенному усилению проявлений синдрома сердечной недостаточности. Углубление понимания этих концепций привело к быстрому прогрессу в разработке новых препаратов. Продолжают появляться многие новые терапевтические мишени. В этом разделе приведен обзор патофизиологии сердечной недостаточности, начиная со специфических инициирующих повреждений, продолжая обсуждение анализом реакций организма на такие повреждения и того, каким образом компенсаторные механизмы, в конце концов, вызывают дальнейшее ухудшение функции сердца.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Предпринято немало попыток определить и классифицировать сердечную недостаточность; они подытожены соответственно в таблицах 1 и 2. Многие определения неудовлетворительны, поскольку в них сделан акцент на особенных патологических или клинических чертах. Определения, базирующиеся на клинических критериях, также имеют ограничения, поскольку клиническая картина может изменяться на протяжении времени, при различных уровнях нагрузки или при возникновении транзиторных сопутствующих заболеваний, а также в ответ на лечение. Кроме того, углубленное изучение патофизиологии сердечной недостаточности показало, что

**Таблица 1**  
**Некоторые определения сердечной недостаточности**

Lewis 1933	Состояние, при котором не может адекватно происходить выброс крови из сердца
Wood 1950	Состояние, при котором сердце не может поддерживать адекватную циркуляцию для потребностей организма, несмотря на удовлетворительное давление наполнения
Braunwald 1980	Патофизиологическое состояние, при котором нарушения функции сердца ответственны за его неспособность перекачивать кровь в темпе, соразмерном с потребностями тканей, где происходит метаболизм
Poole-Wilson 1985	Клинический синдром, вызванный патологией сердца и проявляющийся характерной совокупностью гемодинамических, почечных, неврологических и гормональных реакций
Harris 1987	Синдром, возникающий, когда сердце хронически неспособно поддерживать достаточно высокое артериальное давление без поддержки
Cohn 1988	Синдром, при котором дисфункция сердца ассоциируется со сниженной толерантностью к физической нагрузке, с высокой частотой желудочковых аритмий и укороченной ожидаемой продолжительностью жизни
Denolin 1993	Сердечная недостаточность является состоянием любого сердечного заболевания, при котором, несмотря на адекватное наполнение желудочка, сердечный выброс снижен или при котором сердце неспособно перекачивать кровь в темпе, адекватном для удовлетворения потребностей тканей с поддержанием функциональных параметров в пределах нормы
Lenfant 1994	Принципиальными функциями сердца являются прием крови из венозной системы, доставка ее в легкие, где она оксигенируется (аэрация), и перекачка оксигенированной крови ко всем тканям организма. Сердечная недостаточность возникает, когда эти функции существенно нарушены
Jackson 2000	Мультисистемное нарушение, характеризующееся нарушениями в сердце, скелетных мышцах и почечной функции, стимуляцией симпатической нервной системы и комплексным типом нейрогормональных изменений
Jessup & Brosena 2003	Клинический синдром... финальный путь для несчетного количества заболеваний, поражающих сердце

**Таблица 2**  
**Схемы классификации сердечной недостаточности**

<b>Острая или хроническая</b>	Клиническая классификация, базирующаяся на длительности симптомов и скорости их возникновения
<b>С высоким или низким выбросом</b>	Патофизиологическая классификация, базирующаяся на том, что или повышенные циркуляторные либо метаболические потребности превышают возможности нормально функционирующего сердца (недостаточность с высоким выбросом), или плохо функционирующее сердце не способно обеспечивать нормальные циркуляторные и метаболические потребности организма (недостаточность с низким выбросом)
<b>«Вперед» или «назад»</b>	Клиническая классификация, базирующаяся на том, что преобладающими чертами являются или непосредственно связанные с низким сердечным выбросом, такие как гипотензия и нарушенная периферическая перфузия (недостаточность «вперед»), или признаки системного и легочного венозного застоя (недостаточность «назад»)
<b>Правосердечная или левосердечная</b>	Клиническая классификация, учитывающая, что специфические причины имеют преимущественное влияние либо на левые, либо на правые камеры сердца и вызывают характерную совокупность клинических признаков, а именно: абдоминальный дискомфорт и периферический отек (правосердечная недостаточность), а также одышку, гипотензию и плохую периферическую перфузию (левосердечная недостаточность)
<b>Диастолическая или систолическая</b>	Патофизиологическая классификация, базирующаяся на том, что первичным нарушением в сердце является или сниженное генерирование силы сокращения желудочка во время систолы, или повышенная резистентность к наполнению камеры и нарушение расслабления желудочка во время диастолы



специфические биохимические, анатомические или физиологические черты не возникают изолированно и сами по себе не могут полностью объяснить синдром сердечной недостаточности. Значимым является определение «клинический синдром, вызванный патологией сердца и проявляющийся характерной комбинацией гемодинамических, почечных, неврологических и гормональных реакций» (1), поскольку оно подчеркивает, что патологические изменения в сердце служат источником сердечной недостаточности, но системные реакции на дисфункцию сердца имеют большое значение в последующей характеристике ее патопфизиологии и клинических проявлений. Тем не менее использование этого определения будет иметь ограничения при получении эпидемиологических данных, когда для установления диагноза сердечной недостаточности нужны более объективные и измеримые критерии. В этом отношении рекомендации Европейского общества кардиологов (2) являются более полезными, поскольку они требуют, чтобы определение сердечной недостаточности базировалось на клиническом диагнозе, а отдельно фиксировалось наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности, а также то, имеются ли в наличии доказанные нарушения со стороны сердца и есть ли положительный ответ на лечение. Такие термины, как сердечная недостаточность «вперед» или «назад» (forward или backward), а также правосердечная или левосердечная, привели в замешательство целые поколения студентов. Хотя они могут быть полезными клиническими аббревиатурами, такие термины часто вводят в заблуждение или базируются на устаревших концепциях.

### ***Диастолическая или систолическая дисфункция***

Диастолическую сердечную недостаточность недавно стали выделять как отдельную клиническую проблему. Этим термином характеризуют наличие клинических признаков сердечной недостаточности при наличии минимальной систолической дисфункции или без таковой. Диастолическая сердечная недостаточность может выявляться примерно у 50% пациентов с сердечной недостаточностью. Она ассоциируется с пожилым возрастом, женским полом, гипертонией, ожирением, сахарным диабетом и наличием концентрической гипертрофии левого желудочка (3). Ее можно определить как сердечную недостаточность, возникшую вследствие повышенной резистентности к диастолическому наполнению сердца. Обычно такой диагноз является диагнозом исключения, когда клинические признаки свидетельствуют о сердечной недостаточности, а другие причины и систолическая дисфункция исключены (4). Хотя отсутствуют данные доказательной медицины относительно применения стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с изолированной диастолической дисфункцией, ее идентификация все же достаточно важна. Понимание патопфизиологической сути диастолической дисфункции свидетельствует в пользу специфических видов лечения, направленных на снижение нагрузки на левый желудочек, замедление частоты сердечных сокращений и увеличение времени наполнения желудочка. Вследствие частичного совпадения этиологии и патопфизиологии диастолической и систолической сердечной недостаточности, на данном этапе мы не будем рассматривать отдельно диастолическую сердечную недостаточность. Прежде всего, по ходу изложения раздела будем подчеркивать особые патопфизиологические аспекты, значимые для диастолической дисфункции.

## **ЭТИОЛОГИЯ**

Причиной сердечной недостаточности является определенное повреждение сердца, которое приводит к снижению его функции. Многие патопфизиологические

**Таблица 3**  
**Причины сердечной недостаточности: общая классификация**

---

Ишемическая болезнь сердца
Заболевания собственно миокарда
Дилатационная кардиомиопатия
Гипертрофическая кардиомиопатия
Рестриктивная кардиомиопатия
Заболевания клапанов сердца
Врожденные
Связанные с возрастом/кальцифицирующие
Инфекционный эндокардит
Иммунологические (например ревматическая лихорадка)
Заболевания коллагена (например синдром Марфана)
Неопластические (метастазы, карциноидный синдром)
Врожденные заболевания сердца
Гипертензия
Системная и легочная
Аритмии и нарушения проводимости сердца
Тахикардии
Брадикардии
Нарушения внутрижелудочковой проводимости
Сердечная недостаточность с высоким выбросом
Анемия
Тиреотоксикоз
Беременность
Артериовенозная фистула
Цирроз печени
Болезнь Педжета
Почечно-клеточная карцинома
Заболевания перикарда
Констриктивный перикардит
Выпот в перикард с тампонадой

---

и клинические черты сердечной недостаточности проявляются независимо от специфической причины повреждения сердца. Тем не менее, этиология имеет большое значение, поскольку с течением времени она может влиять на характер и скорость прогрессирования сердечной недостаточности, а если первичное заболевание сердца все еще активно, оно может указывать на определенные терапевтические подходы в общей стратегии лечения пациентов. Именно по этим причинам сам по себе диагноз «сердечная недостаточность» всегда является неадекватным, если не провести дальнейшие поиски, направленные на выявление причины поражения сердца (2). Установлению диагноза может помочь анализ клинической картины и данных обследования, характерных для специфической причины. Однако первичное патологическое повреждение могло быть транзиторным событием, произошедшим много месяцев или лет назад, и в этом случае поиск причины может оказаться чрезвычайно сложным. Указанная особенность подтверждает концепцию, что сердечная недостаточность может персистировать или на самом деле прогрессировать через много времени после первичного повреждения сердца. Это является результатом различных компенсаторных механизмов, предназначенных для преодоления первичного повреждения сердца, но в конце концов оказывающих пагубное, неблагоприятное воздействие в случае длительной активации. Рассматривая причины, также важно помнить о природе изучаемой популяции; например, гипертензия и ишемическая болезнь сердца обуславливают большинство случаев сердечной недостаточности в странах Запада, тогда как поражения клапанов, проявления инфекции

**Таблица 4**  
**Исходы ишемической болезни сердца и функция миокарда**

---

Острая ишемия
Разрыв атероматозной бляшки и формирование тромба
Нарушение сократимости миокарда в покое и при нагрузке
Хроническая ишемия
Заболевание со стабильной атероматозной бляшкой и ограничением кровотока при нагрузке/стрессе
Нарушение сократимости при обострениях
Возможность инициирования ишемического прекодиционирования
Инфаркт миокарда
Продолжительная окклюзия сосуда с необратимым повреждением миокарда
Нарушение сократимости вследствие замещения мышцы рубцовой тканью
Кардиогенный шок, разрыв межжелудочковой перегородки и острая митральная регургитация вызывают угрожающую жизни дисфункцию левого желудочка
Оглушение
Транзиторное и обратимое нарушение сократимости после ишемии, несмотря на возобновленный коронарный кровоток
Гибернация
Персистирующее, но потенциально обратимое нарушение сократимости вследствие эпизодов сниженной коронарной перфузии и/или ограниченного коронарного резерва
Ишемическое прекодиционирование
Резистентность миокарда к длительной ишемии, возникшая вследствие транзиторных сублетальных периодов ишемии
Возможность уменьшения размера последующего инфаркта
Сниженная потребность в АТФ при ишемических состояниях

---

или дефицита питательных веществ являются намного более важными причинами в мире в целом, что связано с их большей распространенностью в развивающихся странах. Заболевания, приводящие к сердечной недостаточности, представлены в таблице 3.

### ***Ишемическая болезнь сердца***

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в индустриальных странах как причина сердечной недостаточности зарегистрирована примерно у 75% пациентов (5). Однако многие из факторов риска ИБС, такие как гипертензия и сахарный диабет, являются также самостоятельными факторами риска возникновения сердечной недостаточности, независимо от наличия у пациента ИБС. Ишемия вызывает изменения функционального статуса определенных зон миокарда, известные как гибернация, оглушение и ишемическое прекодиционирование. Однако поражение коронарных артерий впервые манифестируется в виде сердечной недостаточности в контексте ишемии миокарда и инфаркта. Исходы ИБС в отношении воздействия на миокард подытожены в таблице 4.

### ***Гипертензия***

Гипертензия — вторая значительная причина сердечной недостаточности в западных странах, часто сосуществующая с ИБС. На самом деле до сих пор нет единого мнения, какое из этих заболеваний является наиболее важным этиологическим фактором сердечной недостаточности. Гипертензия особенно часто ассоциируется с сердечной недостаточностью в специфических популяциях, включая женщин, пациентов с сахарным диабетом и чернокожих пациентов (5). Кроме того, причинная роль в возникновении гипертрофии левого желудочка делает гипертензию важным этиологическим фактором развития диастолической сердечной недостаточности.

**Таблица 5**  
**Причины дилатационной кардиомиопатии**

---

Генетические
Генетическая основа неизвестна
Идентифицированные локусы хромосом (например хромосома 1q32, 3h22–25)
Идентифицирован специфический генетический дефект (например кардиальный актин)
Митохондриальные миопатии
Аритмогенная дисплазия правого желудочка
Инфекция
Вирусная (например вирус Коксаки, ВИЧ)
Бактериальная (например экзотоксин <i>Clostridium diphtheriae</i> )
Протозойная (например трипаносомиаз)
Паразитическая (например шистосомиаз, трихиноз)
Риккетсиозная (например миокардит, индуцированный эпидемическим тифом)
Спирохеты (например болезнь Лайма)
Препараты и токсины
Тяжелые металлы (например кобальт, ртуть, свинец)
Алкоголь и рекреационные препараты (например кокаин)
Отравление монооксидом углерода
Цитотоксические препараты (например блеомицин, доксорубицин, бусульфан, адриамицин)
Антимикробные препараты (например хлорохин, зидовудин)
Антипсихотические препараты (например клозапин, галоперидол, рисперидон)
Беременность (околородовая кардиомиопатия)
Дефицит питательных веществ
Болезнь Кешана (Keshan) (селен)
Бери-бери (тиамин)
Пеллагра (ниацин)
Квашиоркор (недоедание с генерализованным дефицитом протеинов/энергии)
Болезнь накопления
Гемохроматоз
Болезнь Рефсума (Refsum)
Болезнь Фабри (Fabry)
Аутоиммунные/васкулиты
Системная красная волчанка
Узелковый полиартериит
Ревматоидный артрит
Болезнь Чург-Штрауса (Churg-Strauss)
Эндокринные
Сахарный диабет
Микседема и тиреотоксикоз
Акромегалия
Феохромоцитома

---

### **Кардиомиопатия**

Термин *кардиомиопатия* очень широко используется в контексте сердечной недостаточности, и на наиболее базисном уровне его можно определить как патологический процесс, вовлекающий сердечную мышцу. Традиционно этим термином обозначают заболевания собственно сердечной мышцы при отсутствии ИБС, гипертензии, поражения клапанов, врожденных заболеваний и заболеваний перикарда. Кардиомиопатии разделяют с помощью описательных терминов на три функциональные категории: дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная.

Дилатационную кардиомиопатию (табл. 5) определяют как заболевание сердечной мышцы, при котором преимущественным нарушением является дилатация левого желудочка (с дилатацией правого желудочка или без таковой). Она представляет конечный результат множественных патологических повреждений сердца, хотя во многих случаях — идиопатическая. Это наиболее распространенная форма

**Таблица 6**  
**Изменения в декомпенсированном сердце**

Макроскопические
Потеря мышечной массы
Изменение размера и формы камеры (дилатация и/или гипертрофия)
Некоординированное сокращение и аномальное время сокращения
Микроскопические
Изменения миоцитов (истончение клеток, удлинение, гипертрофия, некроз, апоптоз)
Дезорганизованная ориентация мышечных волокон и соскальзывание миоцитов
Инфильтрация воспалительными клетками внеклеточного матрикса, экспансия фибробластов и фиброз
Внутриклеточные
Дезорганизованный цитоскелет
Нарушенная коммуникация от клетки к клетке (промежуточные соединения)
Структурные и функциональные нарушения сократительных протеинов
Нарушенное сопряжение возбуждение-сокращение и гомеостаз кальция
Сниженная эффективность внутриклеточных путей передачи сигнала
Измененный метаболизм энергии
Регресс к дедифференцированному («фетальному») типу экспрессии гена

кардиомиопатии, свидетельствующая о том, что окончательная реакция сердца на длительно сохраняющееся повреждение состоит в глобальном ремоделировании камеры. Оно обуславливает формирование шарообразного левого желудочка с истонченными стенками, сниженной систолической функцией и функциональной клапанной регургитацией.

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется гипертрофией недилатированного левого и/или правого желудочка. Этот термин обычно применяют в ситуациях, когда гипертрофия желудочков возникает при отсутствии системных или кардиальных стимулов, таких как гипертензия или аортальный стеноз. В результате это заболевание обычно является либо идиопатическим по своей природе, либо семейным заболеванием, имеющим в своей основе генетическое нарушение. Классическая форма семейной гипертрофической кардиомиопатии — аутосомно-доминантное нарушение, характеризующееся асимметрической гипертрофией межжелудочковой перегородки и в тяжелых случаях — симптомами обструкции выносящего тракта левого желудочка. При семейной гипертрофической кардиомиопатии были выявлены разнообразные генетические дефекты в пределах саркомерных протеинов, таких как тяжелая цепь  $\beta$ -миозина, тропонин и тропомиозин (6). Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется жестким, неподатливым левым желудочком с нарушениями диастолического наполнения и тесно сочетается с диастолической дисфункцией. Ее причинами могут быть разнообразные состояния, ассоциирующиеся с фиброзом или инфильтрацией сердца, такие как эндомиокардиальный фиброз, гиперэозинофильные синдромы, саркоидоз, амилоидоз, радиация и неопластическое заболевание. Рестриктивная кардиомиопатия — редкое заболевание в западном мире. Ее чаще выявляют в развивающихся странах, прежде всего вследствие сочетания с тропическими паразитарными инфекциями и эозинофилией.

### **ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ: ОТ ОРГАНА ДО МОЛЕКУЛЫ**

В ответ на повреждение сердца активируются механизмы, компенсирующие снижение его функции и пытающиеся восстановить сердечный выброс и перфузию тканей до нормальных величин. Многие ответные реакции происходят в самом сердце, наблюдаясь на анатомическом, клеточном, молекулярном и генетическом уровнях.

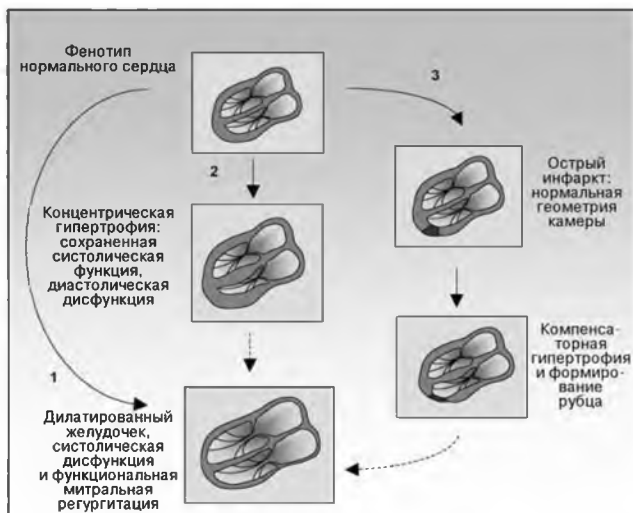


**Рис. 1.** Первичные и вторичные механизмы повреждения в патофизиологии сердечной недостаточности. Возникает первичное повреждение миокарда, после чего следуют различные реакции, усиливающие функцию сердца. В конечном счете преобладают последующие неблагоприятные реакции, которые сами по себе ухудшают функцию сердца, даже если начальная причина повреждения была устранена, в результате чего возникает постоянно ухудшающийся цикл снижения функции. Как только критический порог повреждения превышаетя либо в результате первичных, либо вторичных механизмов повреждения, сердечная недостаточность становится клинически явной.

Хотя реакции на повреждение представляют вначале механизм усиления функции сердца, многие из них впоследствии оказывают неблагоприятное воздействие на функцию сердца при длительном сохранении (табл. 6). Эта концепция вторичных механизмов повреждения, отличающихся от первичного повреждения сердца, представлена на рисунке 1. Она подытоживает современное понимание основных патофизиологических процессов, вовлеченных в синдром сердечной недостаточности.

### **Размер камеры желудочка, форма и ремоделирование**

Все четыре камеры сердца обладают способностью изменять свой размер и форму в ответ на острое или хроническое повреждение либо изменения гемодинамической нагрузки и стресса стенки. Изменения геометрии камеры могут происходить быстро — на протяжении часов и дней, например после острого инфаркта миокарда. В то же время, они могут также протекать постепенно — на протяжении многих месяцев, посредством процесса, известного как ремоделирование (7). На ремоделирование влияет, по крайней мере вначале, этиология первичного процесса повреждения сердца. Однако, в конце концов, возникает фенотип дилатированной сферической камеры сердца, если в промежутке не произошло разрешение процесса или смерть пациента. Ремоделирование ассоциируется с ухудшением функции сердца, но вначале представляет собой адаптивную реакцию, противодействующую патологическому стрессу стенки и гемодинамической нагрузке на камеры



**Рис. 2.** Типы ремоделирования желудочка. (1) Заболевание собственно миокарда ведет к дилатации желудочка, систолической дисфункции и нарушению функционирования аппарата митрального/трикуспидального клапана. (2) Концентрическая гипертрофия левого желудочка вначале не нарушает систолической функции, вызывает диастолическую дисфункцию и обструкцию выносящего тракта левого желудочка. Прогрессирование может, в конце концов, вызывать дилатацию камеры и систолическую дисфункцию. (3) Инфаркт миокарда приводит к формированию рубца и истончению стенки, с компенсаторной гипертрофией остающегося жизнеспособного миокарда, как попыткой облегчить патологическую нагрузку на камеру и повышенный стресс стенки. Прогрессирование может в конечном итоге повлечь за собой возникновение дилатации камеры и систолической дисфункции.

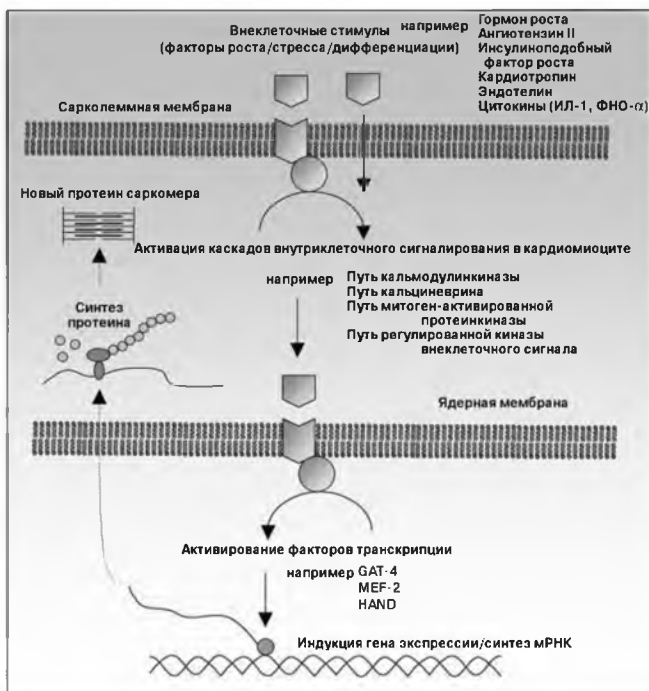
сердца. Это важный клинический процесс, поскольку его можно легко определить с помощью методов визуализации в кардиологии. Кроме того, он ассоциируется с увеличением смертности вследствие поздних стадий систолической дисфункции или таких осложнений, как разрыв миокарда и формирование внутрикardиального тромба. Выделяют несколько типов ремоделирования, они обобщены на рисунке 2. Наиболее распространенным типом ремоделирования в контексте хронической сердечной недостаточности является фенотип дилатационной кардиомиопатии. Он возникает либо *de novo* вследствие собственно заболевания миокарда, вторично к хронической объемной перегрузке желудочков, или как финальный этап других типов ремоделирования, когда приближается конечная стадия сердечной недостаточности. На макроскопическом уровне определяются увеличение размера камеры и истончение стенок желудочка, что приводит к формированию увеличенного шарообразного сердца. Этот фенотип ассоциируется со сниженной систолической функцией и функциональной митральной/трикуспидальной регургитацией. Он часто сосуществует с нарушениями внутрисердечной проводимости, такими как блокада ножки пучка Гиса. Второй тип ремоделирования — концентрическая гипертрофия, вызванная перегрузкой желудочков давлением. Это приводит к формированию жесткого, неподатливого желудочка, в котором основная проблема — нарушение

расслабления, а систолическая функция вначале сохранена. Такое течение ремоделирования распространено при диастолической сердечной недостаточности, чаще всего ассоциируется с гипертензивным сердцем и другими причинами перегрузки давлением. В конечном итоге может возникнуть прогрессирующая дилатация. Хотя это обычно на поздних стадиях приводит к истончению стенок желудочка, дилатация камеры и гипертрофия стенок не являются взаимоисключающими и часто сосуществуют. Третий тип ремоделирования — фокальное повреждение миокарда, которое чаще всего встречается при остром инфаркте миокарда. При этом начальный процесс ремоделирования возникает в месте повреждения и в граничащих с ним участках. Он проявляется деструкцией нормальной архитектуры миокарда с его окончательным замещением рубцовой тканью. Ремоделирование также может вызывать изменения стресса стенки желудочка и нагрузки, оказываемой на всю пораженную камеру. В результате возникает компенсаторная гипертрофия и прогрессирующая глобальная дилатация, если первичное поражение вследствие инфаркта имело достаточную величину. Оценка феномена ремоделирования и его частичной реверсии под влиянием современного лечения полезна при клиническом ведении пациентов. Она легко выполнима при серийном использовании неинвазивных методов визуализации. Однако на патологическом уровне ремоделирование просто представляет собой фенотипическую манифестацию базисных процессов, возникающих в миокарде на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях.

### ***Пластичность кардиомиоцитов при сердечной недостаточности***

Индивидуальная реакция миоцитов, которую наблюдают при сердечной недостаточности, включает изменения размера, формы и количества клеток. Раньше считалось, что увеличение количества миоцитов невозможно, а при кардиомиопатиях имеются терминально дифференцированные клетки, не способные повторно войти в клеточный цикл и подвергнуться дальнейшему делению. На самом деле, сегодня появляется все больше доказательств того, что в сердце происходит деление кардиомиоцитов, но оно не является распространенным явлением (8). Считают, что без этого феномена наблюдаемая скорость гибели клеток в нормальном сердце такова, что к достижению раннего взрослого возраста миокард и популяция миоцитов, имевшиеся при рождении, полностью бы исчезли (9). В кардиомиоцитах уже давно наблюдали митоз, но без последующего цитокинеза. Исходя из этого, было высказано предположение, что митоз в кардиомиоцитах просто вызывал развитие полиплоидии и многоядерных клеток, а не увеличение общего количества клеток. Сегодня опубликованы доказательства того, что кардиомиоциты могут регенерировать и на самом деле подвергаться делению. По одной из гипотез, в то время как большинство кардиомиоцитов являются терминально дифференцированными и не обладают способностью к регенерации, существует небольшое количество клеток-предшественников. Они сохраняют способность к делению и формированию зрелых кардиомиоцитов. Не известно, представляют ли собой эти клетки специфическую популяцию миоцитов, присутствующих в миокарде с рождения, или же это популяция циркулирующих стволовых клеток, способных к дифференциации в различные типы специализированной ткани под влиянием соответствующего стимула. Доказательство последнего — наблюдения у пациентов-мужчин, получивших при трансплантации сердце от женщины-донора. Последующий анализ пересаженных сердец обнаружил наличие большого количества миоцитов, имеющих Y-хромосому. Вероятно, циркулирующие мужские стволовые клетки мигрируют в женский донорский миокард и дифференцируются в зрелые функционирующие миоциты. Через некоторое время после





**Рис. 3.** Пути изменения экспрессии гена кардиомиоцита. Множественные внешние стимулы активируют внутриклеточные пути, индуцирующие экспрессию гена кардиомиоцита и синтез протеинов. Ранняя экспрессия гена включает специфические гены-регуляторы, контролирующие рост клеток и дифференциацию, такие как *c-myc*, *c-fos* и *c-jun*. Усиленный синтез протеинов в саркомере можно выявить в пределах 6 ч от индукции экспрессии. В пределах 24 ч можно продемонстрировать увеличение числа саркомеров и размера клеток.

трансплантации костного мозга от мужчин-доноров женщины-реципиенты имеют зрелые кардиомиоциты, положительные по Y хромосоме. Из этого сделано предположение, что циркулирующие стволовые клетки происходят из костного мозга. Остается установить функциональную значимость таких наблюдений. В настоящее время достигнуто согласие в понимании того, что любая компенсаторная реакция, направленная на усиление функции сердца, первично опосредуется через гипертрофию ранее существовавших клеток, а не через деление и экспансию популяции клеток.

Гипертрофия кардиомицита представляет собой увеличение внутриклеточного объема, в результате чего клетка увеличивается, прежде всего, в поперечном диаметре. Это чаще всего можно продемонстрировать в ответ на ситуацию перегрузки давлением, такие как гипертонзия. При этом не наблюдают какого-либо существенного увеличения длины клетки в направлении продольной оси. Гипертрофия клеток сопровождается, в определенной степени, большинством процессов ремоделирования, включая дилатационную кардиомиопатию. Наиболее очевидные изменения при

гипертрофии кардиомиоцита состоят в увеличении содержания сократительных протеинов и числа саркомеров. Однако также возникает ядерная полиплоидия, и гипертрофированные кардиомиоциты могут быть выражено многоядерными. При семейной гипертрофической кардиомиопатии отмечается существенная потеря нормальной клеточной архитектуры, что обозначают как беспорядочное расположение миоцитов. Однако когда гипертрофия возникает как вторичный феномен, клеточная архитектура относительно хорошо сохранена. Механизмы, лежащие в основе гипертрофической реакции кардиомиоцитов, включают комплексное взаимодействие между внешними стимулами и факторами роста, внутриклеточными усиливающими каскадами и факторами транскрипции (рис. 3).

При дилатационной кардиомиопатии первичной реакцией является удлинение клеток в направлении продольной оси. Эта реакция также опосредуется на клеточном уровне через изменение экспрессии гена, влияющего как на цитоскелет, так и на сократительные протеины клетки. Внешние факторы, такие как изменения клеточных и матричных компонентов интерстиция миокарда, могут также содействовать изменению формы кардиомиоцита и его удлинению. На самом деле, самим лишь удлинением миоцита невозможно объяснить макроскопическое увеличение размера камеры, которое выявляют при дилатационной кардиомиопатии. Такое состояние может возникнуть лишь в случае наличия определенной степени соскальзывания миоцитов между соседними мышечными волокнами, в норме тесно сопряженными между собой.

В дополнение к структурным изменениям клеточной архитектуры, описанным выше, существуют также доказательства того, что при сердечной недостаточности имеются дефекты функциональных соединений между соседними кардиомиоцитами. Соседние кардиомиоциты функционально сопряжены между собой на уровне промежуточных соединений, представляющих набор трансмембранных каналов, которые связывают миоциты и через которые опосредуется передача электрических сигналов и коммуникация. Индивидуальные протеины промежуточных соединений называются *коннексинами*; они собраны в гексамерную конфигурацию, обозначаемую как *коннексон*. В дополнение к изменениям абсолютного числа и распределения коннексинов при сердечной недостаточности, сердечная недостаточность также изменяет тип экспрессии изоформ индивидуальных коннексинов (10). Коннексин-43 наиболее широко выражен и имеет большое значение в здоровом человеческом сердце. При сердечной недостаточности его экспрессия существенно снижена, по сравнению с другими изоформами. Это может прерывать электрическое сопряжение между клетками, облегчающее синхронизированное сокращение, предрасполагать к электрической нестабильности и, как следствие, к аритмиям.

Потеря кардиальных клеток является ключевым признаком как первичных, так и вторичных механизмов повреждения в декомпенсированном сердце, и возникает в результате некроза или апоптоза. В странах Запада некроз чаще всего наблюдается у пациентов с инфарктом миокарда. Такой острый некроз не дает времени развиваться компенсаторной гипертрофии оставшихся жизнеспособных клеток. Если утрачена критическая масса миокарда (примерно 40% или больше), быстро развивается кардиогенный шок и смерть. Постепенная потеря клеток вследствие некроза переносится намного лучше. Ее выявляют во всем сердце на микроскопическом уровне при большинстве патологических состояний, вызывающих хроническую сердечную недостаточность. Это нерегулируемый процесс, который характеризуется набуханием клеток и их окончательной фрагментацией в ответ на оксидативный стресс и действие деструктивных ферментов. Некротические клетки также инициируют воспали-

**Таблица 7**  
**Состав и функция интерстиция миокарда**

---

Клеточный
Фибробласты, тучные клетки, макрофаги, плазматические клетки
Внеклеточный матрикс
Протеины (а именно, коллаген, эластин, ретикулин)
Основные субстанции (например гликозаминогликаны, гликопротеины)
Тканевая жидкость
Кровяные сосуды
Нервные окончания
Лимфатические сосуды
Функция
Передающая сила
Поддержание построения миоцитов и мышечных волокон
Предупреждение чрезмерного растяжения миокарда
Поддержка и присоединение к внутриклеточному цитоскелету
Сохранение энергии в систоле (способствует расслаблению)
Восстановление миокардиального повреждения
Посредник для движения и миграции иммунокомпетентных клеток
Среда для обмена питательных веществ, сигнальных молекул и метаболитических отходов

---

тельную реакцию, которая в конечном итоге приводит к фиброзу; в то же время, при апоптозе миоцитов воспалительная реакция и фиброз не выявляются. Апоптоз характеризуется сжатием клетки, конденсацией ядерного хромафина и дезинтеграцией содержимого цитоплазмы и ядра на отдельные везикулы, которые фагоцитируются соседними клетками без ассоциированного воспаления или любых изменений микроскопической морфологии миокарда. Это нормальный физиологический процесс, происходящий в период развития сердца. Сегодня считается, что этот феномен может быть обусловлен ишемией, инфарктом и разнообразными системными реакциями в декомпенсированном сердце (11). Апоптоз зависит от активации внутриклеточных ферментных каскадов, таких как путь каспазы, что в результате приводит к фрагментации протеинов цитоплазмы и ядерного материала. Апоптоз кардиомиоцитов иногда можно прервать путем ингибирования активированных путей каспазы в том месте, где начинается фрагментация ядра. Эти клетки сохраняют целостность ядра и выживают. Однако в них происходит необратимое повреждение метаболитических путей цитоплазмы и сократительных протеинов. Таким образом, они не могут больше функционировать как компетентные кардиомиоциты. Этот процесс обозначают как «прерванный апоптоз». Возникшие вследствие него нефункционирующие клетки получили соответствующее название — «миоциты зомби» (12). Было показано, что при сердечной недостаточности апоптоз обусловлен многими факторами, такими как гипоксия, оксид азота, цитокины, ангиотензин II и катехоламинэргические сигнальные пути. Однако функциональное значение апоптоза при сердечной недостаточности, а также то, представляет ли он положительный или неблагоприятный аспект процесса ремоделирования, остаются неясными. На сегодняшний день экспериментальное блокирование каспазы и ингибирование апоптоза на моделях сердечной недостаточности у животных не вызвало существенного улучшения функции миокарда.

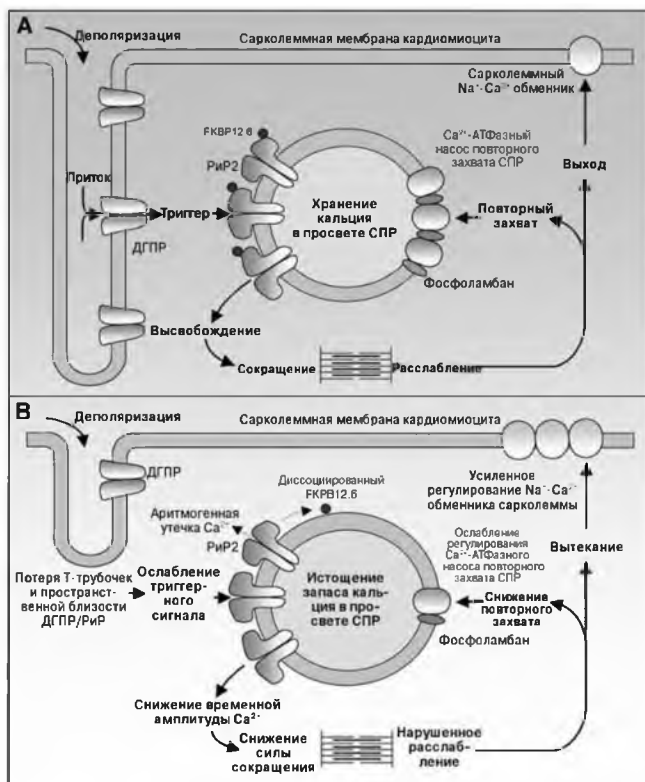
### ***Интерстиций и фиброз миокарда при сердечной недостаточности***

Интерстиций миокарда состоит из разнообразных компонентов. В здоровом сердце ему принадлежит важная структурная и поддерживающая роль, что подчеркнуто в таблице 7. Ремоделирование желудочка облегчается изменениями

состава и функции различных компонентов интерстиция. При отсутствии противодействия в течение длительного промежутка времени эти изменения, в конце концов, манифестируются в виде усиления миокардиального фиброза. Действительно, при определенных патологических процессах, например аритмогенной дисплазии правого желудочка, фиброз является наиболее выраженным микроскопическим нарушением. Увеличение миокардиального фиброза при сердечной недостаточности ассоциируется с увеличенной популяцией фибробластов в интерстиции. Эти клетки пролиферируют и подвергаются дифференциации в активный фенотип, известный как миофибробласт. Миофибробласты продуцируют разнообразные внеклеточные матриксные протеины, а также множество аутокринных и паракринных сигнальных молекул, цитокинов и ферментов. Пропорция коллагеновых волокон в общей массе желудочка может увеличиваться от незначительных уровней в здоровом сердце до 25% при сформировавшейся сердечной недостаточности. Чрезмерное отложение коллагена вначале ведет к нарушению диастолического расслабления и увеличению жесткости камер желудочков. При продолжении отложения коллагена, в конце концов, систолическая функция также снижается. Обмен коллагена в сердце определяется активностью внеклеточных матриксных металлопротеиназ (ММП), семейства протеолитических ферментов, отвечающих за деградацию разнообразных внеклеточных матриксных протеинов. В различных моделях сердечной недостаточности были продемонстрированы нарушения регуляции активности ММП. В здоровом сердце степень выраженности таких изоформ, как ММП-13, очень низкая, но регуляция их существенно повышена при сердечной недостаточности. В то же время, ММП с повышенной активностью в здоровом сердце очень слабо выражены при сердечной недостаточности (13). Кроме этого, при сердечной недостаточности повышена активность нормальных регуляторов ММП, известных как тканевые ингибиторы ММП. Эти ингибиторы ММП способствуют формированию общих дефектов обмена и накоплению коллагена в декомпенсированном сердце. Повышенная активность ММП сочетается с ослаблением интерстициальной поддерживающей сетки и потерей коллагена. Парадоксально, но снижение активности специфических изоформ ММП также ослабляет интерстициальную поддерживающую сетку. Без нормального физиологического восстановления и реабсорбции поврежденных коллагеновых фибрилл сила и структурная целостность внеклеточного матрикса с течением времени постепенно ухудшаются, несмотря на абсолютное увеличение содержания. Ослабленная внеклеточная матриксная поддержка и усиленный фиброз приводят к соскальзыванию миоцитов и дилатации камеры желудочка. Но гипертрофированный миокард также демонстрирует при специфической окраске увеличенное отложение фиброзной ткани между мышечными волокнами. Известны многие стимуляторы синтеза коллагена и его обмена (увеличивающие в конечном итоге фиброз миокарда), включая цитокины, катехоламины, оксидативный стресс, ангиотензин II и альдостерон. Значимость фиброза миокарда в патофизиологии сердечной недостаточности подтверждается наблюдением, что большая часть положительного эффекта лечения антагонистом альдостерона при сердечной недостаточности является вторичной к ингибиторному эффекту препарата относительно индуцирования фиброза.

### ***Сопряжение возбуждение-сокращение при сердечной недостаточности***

Сопряжение возбуждение-сокращение (ВС) в сердце состоит в том, что электрическая деполяризация миоцита действует как стимул для координированного движения  $Ca^{2+}$  в клетку, чтобы вызвать сокращение. Это высокоэффективная си-



**Рис. 4.** Процесс сопряжения возбуждение-сокращение (ВС) в сердце. Сопряжение ВС в сердце и внутриклеточное движение кальция. (А) Нормальное сопряжение ВС в сердце; (В) Нарушения сопряжения ВС в сердце при сердечной недостаточности. Движение кальция показано выделенным текстом/стрелки. ДГПР — дигидропиридин-чувствительные кальциевые каналы. См. текст для других описаний и сокращений.

стема усиления, а ее модулирование — один из первичных механизмов, через который инотропное состояние сердца может усиливаться в ответ на повреждение. Основные компоненты сопряжения ВС в сердце представлены на рисунке 4А. При деполаризации миоцита внеклеточный Ca<sup>2+</sup> входит в клетку через кальциевые каналы L-типа (вольтаж-зависимые, дигидропиридин-чувствительные). Указанный феномен соответствует фазе 2 плато потенциала действия сердца. Самого потока кальция в клетку недостаточно для того, чтобы вызвать необходимые конформационные изменения в тропонине и возникновения сокращения. Необходим дополнительный Ca<sup>2+</sup>; его источником является пул Ca<sup>2+</sup>, который сохраняется в пределах саркоплазматического ретикула (СПР) миоцита. Начальное движение кальция внутрь клетки действует как амплификационный сигнал для высвобождения Ca<sup>2+</sup> из

запасов СПР. Этот  $\text{Ca}^{2+}$  выходит через ионный канал мембраны СПР, известный как сердечный рианодиновый рецептор (РиР-изоформа 2). Индивидуальные популяции РиР2 локализируются в зонах мембраны СПР, прилегающих к дигидропиридиновым каналам глубоко в пределах инвагинаций Т-трубочек, образованных из внешней сарколеммы мембраны. Приток кальция через дигидропиридиновые каналы активирует ассоциированные с ними локальные популяции РиР2. Это вызывает синхронизированное высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$ , известное как вспышка  $\text{Ca}^{2+}$ . Синхронизированное высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из РиР2 облегчается двойным управлением соседних каналов РиР2. Указанное свойство опосредуется через РиР2-ассоциированный регуляторный протеин FKBP 12,6 (14). Синхронизированное высвобождение множественных вспышек  $\text{Ca}^{2+}$  во всей клетке после деполяризации создает глобальный внутриклеточный приток  $\text{Ca}^{2+}$  достаточной величины, чтобы вызвать сокращение. И наоборот, диастола и расслабление миоцита возникают вследствие закрытия РиР2 и быстрого удаления цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  либо путем повторного его захвата в СПР через  $\text{Ca}^{2+}$ АТФазный насос СПР (SERCA), либо путем выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки через  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обменник сарколеммы (NCX).

Как ранний ответ при сердечной недостаточности, опосредованные через  $\beta$ -адренергические рецепторы внутриклеточные сигнальные пути вызывают фосфорилирование индивидуальных компонентов сопряжения ВС. В результате повышается эффективность как систолического, так и диастолического компонентов процесса. Несмотря на это начальное благоприятное улучшение эффективности сопряжения ВС, продолжающееся внутриклеточное сигнальное в конечном итоге приводит к притуплению компенсаторных механизмов, опосредованных через  $\beta$ -рецепторы. Этому способствует снижение регуляции  $\beta$ -адренергических рецепторов. Специфические молекулярные мишени, такие как РиР2, NCX и дигидропиридиновый рецептор, становятся «гиперфосфорилированными». Гиперфосфорилирование не только делает эти компоненты неспособными к дальнейшему усилению функции. Сегодня также очевидно, что гиперфосфорилирование молекулярных целей сопряжения ВС оказывает неблагоприятные эффекты. Последствия гиперфосфорилирования РиР2 наиболее широко изучены (15). Они включают диссоциацию FKBP 12,6, потерю двойного управления РиР2 и диастолическое высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулулом. Эти эффекты могут, в свою очередь, снижать запасы  $\text{Ca}^{2+}$  в СПР и форсировать проаритмогенные замедленные постдеполяризации. Интересно, что  $\beta$ -блокаторы при сердечной недостаточности вызывают реверсию гиперфосфорилирования РиР2. Их действие на РиР2 может быть одним из механизмов, через который опосредуется положительный эффект  $\beta$ -блокаторов при сердечной недостаточности (16).

В исследованиях сопряжения ВС при сердечной недостаточности постоянно выявляли снижение запасов  $\text{Ca}^{2+}$  в СПР. Это приводит к сниженной амплитуде внутриклеточного повышения  $\text{Ca}^{2+}$  в систолу, которое инициирует сокращение. В результате этого снижается сила сокращения. При сердечной недостаточности происходит существенное снижение регуляции SERCA, а это препятствует адекватной загрузке и пополнению запасов  $\text{Ca}^{2+}$  в СПР (17). Доступность  $\text{Ca}^{2+}$  может также снижаться вследствие повышения регуляции  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обменника, вызывающего удаление  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки. Снижение регуляции SERCA, препятствующее удалению цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  назад в СПР в конце систолы, нарушает расслабление, поскольку способствует сохранению высокого содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле в систолу и, вероятно, развитию специфической патофизиологии диастолической дисфункции (4). При сердечной недостаточности также может разрываться тесная структурная и функциональная

взаимосвязь между дигидропиридиновыми и рианоидиновыми рецепторами в основании сарколеммных инвагинаций Т-трубочек. Т-трубочки заходят глубоко внутрь клетки и приводят внешнюю деполяризующую мембрану сарколеммы в тесный контакт с внутриклеточным механизмом сопряжения ВС. В изолированных кардиомиоцитах, полученных из сердец пациентов с сердечной недостаточностью, устойчиво выявляют утрату сетки Т-трубочек. Можно ожидать, что это также нарушает эффективное сопряжение ВС и способствует систолической дисфункции (18). Неблагоприятные последствия нарушения сопряжения ВС при сердечной недостаточности представлены на рисунке 4В.

### ***Метаболизм энергии в миокарде и оксидативный стресс при сердечной недостаточности***

Нормальная функция сердца зависит от адекватной доставки кислорода и субстрата энергии к клеткам для продуцирования аденозинтрифосфата (АТФ) при аэробном дыхании. В норме доставка субстрата энергии к путям митохондриального окислительного фосфорилирования происходит преимущественно посредством  $\beta$ -окисления жирных кислот (>60%), а использование глюкозы путем гликолиза играет менее значимую роль (<40%). Еще одним важным путем в сердце является путь фосфокреатин/креатинкиназы, обеспечивающий запас высокоэнергетического фосфата в миокарде и отвечающий за его перенос из митохондрии к миозиновой АТФазе в миофибриллах. В ситуациях ишемии и тканевой гипоксии гликолиз становится более важным источником обеспечения энергетическим субстратом. Этот феномен может ускорять возникновение лактатацидоза. В различных моделях сердечной недостаточности были выявлены различные качественные и количественные изменения ферментов и кофакторов путей метаболизма энергии в миокарде (19). Значение многих из этих наблюдений не определено. Остается недоказанным утверждение, что они имеют причинную роль либо вносят существенный вклад в патофизиологию сердечной недостаточности. При специфических заболеваниях, в которые вовлекаются некоторые из этих компонентов, таких как митохондриальные миопатии и заболевание Рефсума (Refsum), кардиомиопатия может определенно развиваться как клиническое проявление. Еще одним постоянным наблюдением при сердечной недостаточности является снижение уровней и активности фосфокреатин- и креатинкиназы. Это способствует снижению резервов энергии в миокарде (20). Однако менее устойчивыми являются экспериментальные данные, касающиеся уровней миокардиального АТФ в декомпенсированном сердце. Были сообщения об их снижении, повышении и отсутствии изменений.

Во время нормального метаболизма в миокарде в сердце транзитивно вырабатываются свободные радикалы, такие как супероксидный анион и гидроксильный радикал. К счастью, любой потенциал этих радикалов вызывать существенное повреждение устраняется наличием высокоэффективных сквенджеров свободных радикалов, таких как супероксидная дисмутаза и каталаза. При сердечной недостаточности генерирование свободных радикалов увеличивается через несколько механизмов, что приводит к повреждению и нарушению структуры и функции сердца. Данный феномен обозначают термином оксидативный стресс (21). Кроме того, может снижаться регуляция систем сквенджеров. Они становятся менее эффективными в устранении губительных свободных радикалов до формирования повреждения. Это также может иметь большое значение и приводить к дилатационной кардиомиопатии, что показано в экспериментальных моделях (22). Обобщение важных медиаторов и эффектов миокардиального оксидативного стресса

**Таблица 8**  
**Оксидативный стресс при сердечной недостаточности**

---

Иницирующие механизмы оксидативного стресса
Тканевая гипоксия и реперфузионное повреждение
Ангиотензин II и альдостерон
Цитокины
Катехоламины
Простагландины
Эндотелии
Манифестации оксидативного стресса
Повреждение биологических мембран (перекисидация липидов)
«Рассоединение» путей сопряжения возбуждение-сокращение
Активирование матричных металлопротеиназ и повреждение волокон коллагена/эластина
Индуктирование апоптоза
Индуктирование типов экспрессии фетального гена
Непосредственное повреждение митохондриальной ДНК
Снижение наличия высокоэнергетических фосфатов
Последствия
Систолическая дисфункция
Эндотелиальная дисфункция
Ремоделирование камеры

---

представлено в таблице 8. Возможная роль оксидативного стресса при сердечной недостаточности обусловила разработку различных антиоксидантных препаратов как потенциальных стратегий лечения. К сожалению, проведенные исследования не продемонстрировали существенной пользы такого лечения. Тем не менее, несколько препаратов, успешно используемых при сердечной недостаточности, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -блокатор карведилол, как известно, имеют антиоксидантные свойства, которые могут частично способствовать достижению положительных эффектов.

### ***Дисфункция сократительных протеинов при сердечной недостаточности***

Молекулярная и клеточная физиология сердечного сокращения и различные саркомерные протеины описаны в разделе 2. О значимости сократительных протеинов в функции сердца свидетельствует наблюдение, что при многих семейных синдромах кардиомиопатии установлены мутации как миозина, так и актина. Например, классическая аутосомно-доминантная гипертрофическая кардиомиопатия часто является вторичной к мутациям гена тяжелой цепи  $\beta$ -миозина. Однако при всех формах сердечной недостаточности также возникает изменение экспрессии генов абсолютно нормальных сократительных протеинов и других протеинов, вовлеченных в их регулирование. Это может способствовать развитию систолической дисфункции при сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности была продемонстрирована экспрессия фетальных изоформ тропонина Т и легкой цепи миозина I. Однако одно из наиболее устойчивых и важных нарушений при данной патологии — повышение экспрессии тяжелой цепи  $\beta$ -миозина и снижение экспрессии тяжелой цепи  $\alpha$ -миозина, что было подтверждено как на уровне мРНК, так и на уровне протеинов. Это изменение типов экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина выявляют в декомпенсированном миокарде до возникновения ремоделирования камеры. Последствиями этого являются абсолютное снижение общих уровней миозина и снижение активности миозиновой АТФазы, и оба этих процесса приводят к систолической дисфункции (23).

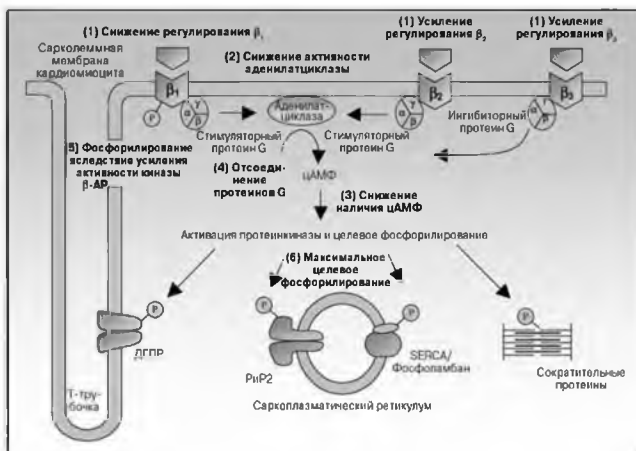


## **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ В ОТВЕТ НА СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

В результате нарушения функции сердца в организме возникают разнообразные системные реакции. Именно формирование понимания этих реакций привело к недавнему прогрессу в медикаментозном лечении сердечной недостаточности. Большинство системных реакций в ответ на сердечную недостаточность возникают как компенсаторные механизмы и приводят к кратковременному улучшению различных параметров функции сердца. Однако эта ситуация не может поддерживаться бесконечно. Продолжающаяся активация, в конце концов, приводит к дальнейшему повреждению сердца.

### ***Активация симпатической нервной системы***

Одной из первых реакций на ухудшение функции сердца является высвобождение норадреналина из симпатических нервов и адреналина из мозгового вещества надпочечников. Это обусловлено тем, что один из наиболее быстрых и эффективных механизмов улучшения сократительной функции состоит в опосредованных катехоламинами внутриклеточных путях передачи сигнала, улучшающих эффективность сопряжения процессов возбуждение-сокращение в миокарде и функцию сократительных протеинов. Повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) инициируется сенсорными барорецепторами низкого и высокого давления, находящимися в сосудистом русле, которые реагируют на снижение сердечного выброса и артериального давления. Как ранний компенсаторный механизм, эта активность вызывает множество положительных эффектов в сердце, почках и сосудах, улучшающих сердечный выброс. Но продолжающаяся активация в конечном счете приводит к устранению положительного эффекта вследствие снижения регуляции адренергических рецепторов и повышения до максимума эффекторных механизмов внутриклеточных сигнальных путей. При продолжающейся активации появляются дополнительные неблагоприятные реакции, которые по сути начинают ухудшать функцию сердца. Эти контрастные кратковременные и длительные эффекты катехоламинов в сердце обобщены в таблице 9. Кардиомиоциты содержат разнообразные классы адренергических рецепторов, количество и функция которых, как известно, изменяются при сердечной недостаточности. Свойства адренергических рецепторов в человеческом сердце как в норме, так и при сердечной недостаточности подытожены в таблице 10. В дополнение к изменениям экспрессии рецепторов реакция миокарда на катехоламины при сердечной недостаточности модифицируется различными механизмами (23). Усиление активности  $\beta$ -адренергического рецептора киназы-1 ( $\beta$ -ARK-1) вызывает его фосфорилирование, что является первичным механизмом разъединения рецептора и его внутриклеточного пути передачи сигнала. Имеется также увеличение активности ингибиторных протеинов G (Gi), снижение каталитической активности аденилатциклазы и содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Все эти механизмы уменьшают активность  $\beta$ -адренергических внутриклеточных сигнальных путей. Обобщение реакций миокарда на  $\beta$ -адренергические рецепторы при сердечной недостаточности представлено на рисунке 5. Начальные положительные и последующие неблагоприятные эффекты СНС и катехоламинов при сердечной недостаточности доказаны нами на основании опыта использования положительных инотропных препаратов (на основе катехоламинов) и  $\beta$ -блокаторов при сердечной недостаточности. При острой сердечной недостаточности положительные инотропные препараты вызывают



**Рис. 5.** Активация  $\beta$  адренергического рецептора при сердечной недостаточности. Нормальные пути трансдукции сигнала в  $\beta$ -адренергическом рецепторе активируют протеинкиназу А и вызывают фосфорилирование целевого протеина, усиливающего сократительную функцию. Изменения при сердечной недостаточности (1–6) представлены выделенным шрифтом (относительно сокращений см. основной текст): (1) Снижение экспрессии  $\beta$ -1 рецептора ведет к относительноному увеличению количества  $\beta$ -2 и ингибиторных  $\beta$  3 рецепторов, как пропорции от общего количества  $\beta$ -адренергических рецепторов. (2) Сниженная активность аденилатциклазы. (3) Снижение наличия цАМФ. (4) Рассоединение стимуляторных протеинов G. (5) Усиленное фосфорилирование  $\beta$ -адренергических рецепторов отсоединяет рецептор от пути трансдукции сигнала. (6) Целевые молекулы фосфорилированы до полной стойхиометрии с невозможностью какого-либо дальнейшего усиления функции.

кратковременное улучшение различных гемодинамических параметров. Но их длительное использование и продолжающаяся активация  $\beta$ -адренергических рецепторов приводят к постоянному снижению положительных эффектов и, в конце концов, к увеличению заболеваемости и смертности. И наоборот, хотя  $\beta$ -блокаторы оказывают негативный эффект на систолическую функцию при острой сердечной недостаточности, они, как было показано, обеспечивают существенное улучшение при хронической сердечной недостаточности, при которой преобладают именно неблагоприятные адренергические реакции.

### **Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

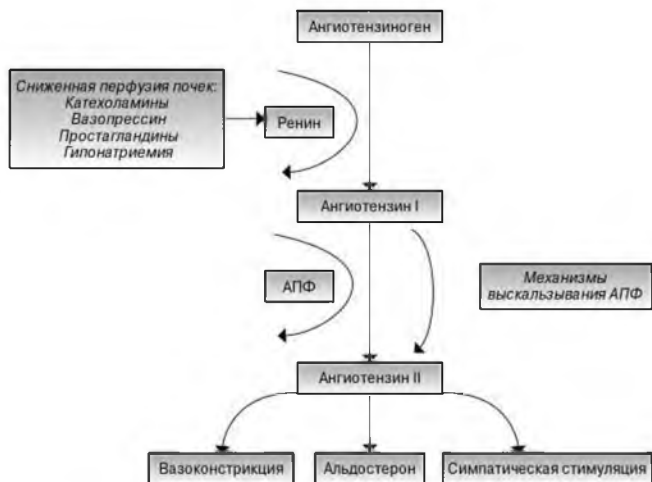
Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), как показано на рисунке 6, является ключевой чертой системного ответа при сердечной недостаточности. Начальные эффекты активации РААС помогают поддержать системное артериальное давление (за счет периферической вазоконстрикции) и сердечный выброс (посредством задержки соли и воды и поддержания давления наполнения левого желудочка). К сожалению, усилия, направленные на сохранение давления наполнения желудочка, со временем становятся все более неэффективными относительно поддержания сердечного выброса (классический закон сердца Старлинга). Кроме того, что ангиотензин II действует как мощный вазоконстриктор и активатор

**Таблица 9**  
**Краткосрочные и долговременные эффекты катехоламинов**  
**при сердечной недостаточности**

<b>Кардиальные:</b>	<p><i>Краткосрочные:</i>  Усиление внутренних инотропных свойств  Усиленная хронотропная реакция  Индукцирование экспрессии гена, инициирующего фенотип гипертрофии</p> <p><i>Долговременные:</i>  Увеличение расхода энергии и потребления кислорода  Генерирование ишемии и реактивных типов кислорода (оксидативный стресс)  Нарушенное сопряжение возбуждение-сокращение и гомеостаз кальция  Апоптоз и некроз миоцитов  Индукция интерстициального фиброза  Ремоделирование камеры</p>
<b>Почечные:</b>	<p><i>Краткосрочные:</i>  Увеличение канальцевой реабсорбции натрия и воды (независимо и при помощи индукции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), которая увеличивает преднагрузку и поддерживает давление наполнения желудочка</p> <p><i>Долговременные:</i>  Ремоделирование камеры желудочка в ответ на хроническое увеличение гемодинамической нагрузки</p>
<b>Сосуды:</b>	<p><i>Краткосрочные:</i>  Вазоконстрикция, чтобы поддержать периферическое артериальное давление и перфузию органов</p> <p><i>Долговременные:</i>  Гипертрофия гладких мышц и снижение податливости сосудов</p>

**Таблица 10**  
**Адренергические рецепторы в сердце**

<b>Альфа-1</b>	<p>Постсинаптический, связанный с протеином G рецептор, вторичные эффекты мессенджера посредством фосфолипазы C и инозитола 1,4,5-трифосфат</p> <p>15% общей популяции адренорецепторов в нормальном сердце, но до 50% общей популяции при сердечной недостаточности</p> <p>Активирует сарколеммные вольтаж-зависимые кальциевые каналы, Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> обменник, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> АТФазу и замедленный ректификатор потока калия. Также индуцирует гипертрофический фенотип и усиливает чувствительность миофиламентов к кальцию</p>
<b>Альфа-2</b>	<p>Пресинаптический рецептор, регулирующий постсинаптическое высвобождение норадреналина в период усиленной симпатической активности. Маленькая популяция в сердце человека</p>
<b>Бета-1</b>	<p>Наиболее изобилующий кардиальный адренорецептор, 70% общей популяции β-адренорецепторов в нормальном сердце, при сердечной недостаточности его регуляция снижается, и он отсоединяется от путей трансдукции сигнала</p> <p>Постсинаптический, связанный с протеином G рецептор, вторичные эффекты мессенджера посредством аденилатциклазы, цАМФ и опосредованного через протеинкиназу A фосфорилирования</p> <p>Усиливает миокардиальную инотропию и хронотропную реакцию</p>
<b>Бета-2</b>	<p>30% общей популяции β-адренорецепторов в нормальном человеческом сердце</p> <p>Постсинаптический, связанный с протеином G рецептор, вторичные эффекты мессенджера, как у β-1</p> <p>Усиливает миокардиальную инотропию и хронотропную реакцию</p> <p>При сердечной недостаточности его регуляция снижается в меньшей степени, чем β-1 рецепторов</p> <p>При сердечной недостаточности отсоединяется от путей трансдукции сигнала</p>
<b>Бета-3</b>	<p>Постсинаптический рецептор, связанный с ингибиторными протеинами G, имеющий негативные инотропные свойства</p> <p>При сердечной недостаточности не происходит снижения его регулирования</p>
<b>Бета-4</b>	<p>Все больше доказательств его существования, кардиостимулирующие эффекты, подобные β-1/β-2</p> <p>Значение в нормальном сердце и при сердечной недостаточности неизвестно</p>



**Рис. 6.** Ренин ангиотензин альдостероновая система. При сердечной недостаточности почки высвобождают ренин в ответ на различные стимулы. Циркулирующий ангиотензиноген (продуцируется в печени, сосудах и центральной нервной системе) под влиянием ренина конвертируется в ангиотензин I, и после этого в легких и сосудах конвертируется в ангиотензин II под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II оказывает в организме самые разнообразные эффекты (см. текст). Обратите внимание на наличие механизмов высвобождения АПФ, альтернативных путей продуцирования ангиотензина II, которые становятся значимыми при лечении ингибиторами АПФ.

СНС, он еще имеет много других непосредственных эффектов на сердце и сосуды. Как известно, он способствует ремоделированию камеры сердца, вызывая отложение измененного коллагена, гипертрофию миоцитов и апоптоз. Он также действует как первичный стимул для высвобождения из коры надпочечников альдостерона — мощного минералокортикоидного гормона, индуцирующего задержку натрия в пределах дистальных почечных канальцев за счет выведения ионов калия и водорода. Однако имеются наблюдения, что положительные последствия блокады альдостерона при сердечной недостаточности намного более выражены, чем можно было бы объяснить лишь ингибированием одного этого эффекта. В недавней работе показано, что альдостерон представляет собой важный медиатор многих неблагоприятных реакций при сердечной недостаточности. Альдостерон является мощным индуктором воспаления как сосудов, так и миокарда. Как известно, он способствует вовлечению клеток-медиаторов воспаления из кровотока в ткань сосудов и миокарда (24). Циклооксигеназа 2 и остеопонтин — два из основных цитируемых провоспалительных медиаторов, высвобождаемых в ответ на действие альдостерона (25); также непосредственно индуцируется в пределах сосудистого русла NADPH оксидаза, которая, в свою очередь, является основным источником супероксидных анионов и вызывает обусловленное оксидативным стрессом воспаление (26). В экспериментах на моделях животных, дизайн которых предусматривал оценить специфические эффекты альдостерона, продемонстрированы инфильтраты воспалительных клеток, ишемия и фрагментарный некроз в сердце и сосудах — эффекты,

Таблица 11  
**Эффекты и последствия активации альдостерона**

---

Задержка натрия и воды в дистальном канальце в обмен на ионы калия и водорода
Увеличение давления наполнения желудочка и периферические отеки
Гипокалиемия, гипомagneмия, алкалоз и аритмии
Нарушение обмена коллагена и внеклеточного матрикса в сосудах и сердце
Снижение податливости желудочков и сосудов
Ремоделирование камеры и дилатация вследствие фиброза
Притупление барорецепторных реакций и снижение вагусного тонуса
Потеря нормальной вариабельности ритма сердца
Генерирование реактивных свободных радикалов, производных кислорода
Некроз, воспаление и окончательный фиброз
Вовлечение клеток-медиаторов воспаления
Высвобождение различных провоспалительных медиаторов и цитокинов, окончательный фиброз
Протеросклеротический эффект в сосудах
Эндотелиальная вазомоторная дисфункция
Сниженное наличие оксида азота
Нарушение расслабления сосудов

---

которые устранялись при добавлении специфических антагонистов альдостерона. В дополнение к этому, альдостерон оказывает непосредственный эффект на обмен и состав внеклеточных матриксных протеинов, таких как коллаген (27). Указанный эффект, в комбинации с провоспалительным действием, определяет альдостерон как мощную причину фиброза в сосудах и сердце пациентов с хронической сердечной недостаточностью (28). Эффекты альдостерона и их последствия представлены в таблице 11.

### ***Реакция периферических сосудов на сердечную недостаточность***

Сосуды представляют собой важный орган для модификации ответа на ухудшение функции сердца: действительно, повышенное системное сосудистое сопротивление является определяющим признаком сердечной недостаточности. Это начальная положительная реакция, позволяющая поддержать постнагрузку левого желудочка, периферическое артериальное давление и перфузию органов. Но устойчивое повышение системного сосудистого сопротивления также в результате становится дезадаптивной реакцией и способствует снижению функции сердца. К компонентам вазоконстрикции относятся активация сосудистых  $\alpha$ -1-адренорецепторов симпатической нервной системой и непосредственные эффекты ангиотензина II. Сосуды также осуществляют локальный контроль тонуса гладких мышц посредством относительной продукции эндотелина (мощный вазоконстрикторный пептид) и оксида азота (мощный вазодилататор). При сердечной недостаточности наблюдается дисбаланс с преобладанием эндотелина и последующей вазоконстрикции. Действительно, при сердечной недостаточности уровни эндотелина в плазме повышены и тесно коррелируют с прогнозом и снижением функции сердца (21). Это несоответствие отчасти вызвано усилением продукции эндотелина сосудами, а также снижением биодоступности оксида азота. Последний быстро удаляется реактивными анионами кислорода, продуцируемыми под влиянием механизмов оксидативного стресса. Также было показано, что эндотелин способствует фиброзу и накоплению коллагена в сердце (29) и задержке натрия в почках. Ремоделирование сосудов, а именно гипертрофия и гиперплазия гладких мышц, вторичные эффекты различных медиаторов, также отрицательно влияют на функцию сосудов, снижая податливость сосудистой стенки.

**Таблица 12**  
**Цитокины при сердечной недостаточности**

---

Медиаторы воспаления, которые, как известно, повышаются при сердечной недостаточности
Интерлейкин 1, 6, 8, 10
Интерферон $\gamma$
Фактор некроза опухолей $\alpha$
Растворимый рецептор CD14
Растворимые рецепторы фактора некроза опухолей 1 и 2
Молекула внутриклеточной адгезии 1
Молекула лейкоцитарной адгезии 1
Эффекты активации цитокинов
Генерирование реактивных свободных радикалов, производных кислорода
Индукция типов экспрессии фетального гена
Гипертрофия и синтез сократительных протеинов
Ремоделирование камеры и дилатация
Дисфункция левого желудочка
Отек легких
Анорексия и кахексия
Снижение кровотока в скелетных мышцах
Эндотелиальная дисфункция
Апоптоз кардиомиоцитов

---

**Активация цитокинов**  
**при сердечной недостаточности**

Цитокины — это группа провоспалительных пептидов, секретируемых различными тканями и типами клеток. Активация цитокинов является признанной чертой хронической сердечной недостаточности. Повышение уровней воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, тесно коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности и прогнозом заболевания. Действительно, активацию реакции цитокинов наблюдают до возникновения симптомной сердечной недостаточности и используют в качестве предиктора последующего возникновения клинических проявлений (30). Для сердечной недостаточности характерна активация самых разнообразных цитокинов, включая фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкин-1 и интерлейкин-6 (31). Известно, что при данном заболевании лейкоциты периферической крови мигрируют в миокард, где повышают продукцию цитокинов. Кроме того, кардиомиоциты и миокардиальные фибробласты также подвергаются индукции и синтезируют специфические цитокины при сердечной недостаточности вследствие измененной экспрессии гена (32). Цитокины локально высвобождаются в сердце вследствие стресса стенки желудочка, а также в различных других тканях в ответ на гипоперфузию, гипоксию и оксидативный стресс. Они оказывают разнообразные локальные эффекты на сердце, представленные в таблице 12. В дополнение к этому, цитокины имеют целый диапазон системных метаболических и иммунологических эффектов, особенно на скелетные мышцы, где они индуцируют снижение мышечной массы и нарушение сокращения. Системное действие цитокинов может лежать в основе синдрома сердечной кахексии при тяжелой хронической сердечной недостаточности, по аналогии с их причинной ролью при синдроме раковой кахексии (33).

**Ответ натрийуретического пептида**  
**при сердечной недостаточности**

Натрийуретические пептиды — это группа небольших пептидов, высвобождаемых сердцем в ответ на растяжение стенки, наблюдаемое в результате увеличения

объема циркулирующей крови при сердечной недостаточности. Предсердный натрийуретический пептид (ПНП) секретируется как предсердиями, так и желудочками. В здоровом сердце он секретируется на низком уровне, а при сердечной недостаточности его уровни существенно повышаются. Еще более чувствительным маркером миокардиальной дисфункции является двойник ПНП, мозговой натрийуретический пептид (МНП), названный так, поскольку его впервые выявили в пределах центральной нервной системы. Чувствительность этого параметра связана с тем, что экспрессия гена МНП и окончательная секреция из желудочков инициируются лишь при сердечной недостаточности и не наблюдаются в норме. Натрийуретические пептиды действуют на почечные каналцы, где они способствуют натрийурезу, а также на периферические сосуды, где вызывают вазодилатацию. В этом отношении они рассматриваются как прямые антагонисты эффектов ангиотензина II, альдостерона и катехоламинов. Натрийуретические пептиды также ингибируют секрецию эндотелина и также обеспечивают защиту против накопления коллагена, фиброза и ремоделирования желудочков (34). К сожалению, характерное прогрессирующее течение сердечной недостаточности дает основания считать, что положительные эффекты натрийуретических пептидов не могут компенсировать активацию РААС. Действительно, высказано предположение, что эта недостаточность натрийуретической активности сама по себе является проявлением сердечной недостаточности в том смысле, что плохо функционирующие миоциты не способны высвобождать биологически активные пептиды вследствие неспособности внутриклеточных ферментов расщеплять выработанный пропептид (35). Все больше внимания уделяется роли натрийуретических пептидов как инструментов диагностики сердечной недостаточности, поскольку МНП и его предшественники (про-МНП/Н-про-МНП) имеют хорошую чувствительность, специфичность и предиктивную точность относительно диагностики сердечной недостаточности (как систолической, так и диастолической). Кроме того, учитывая описанные положительные эффекты, исследователи сосредоточились на их роли как терапевтической цели: либо через ингибирование фермента, чтобы предупредить их распад, либо через использование экзогенных натрийуретических препаратов.

### **ДИСФУНКЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Устойчивым признаком установленной сердечной недостаточности является усталость и снижение толерантности к физической нагрузке, превышающие уровень, ожидаемый при одной лишь систолической дисфункции. Известно, что толерантность к физической нагрузке плохо коррелирует с функцией левого желудочка при хронической сердечной недостаточности. Кроме того, потеря массы скелетных мышц представляет собой ключевую черту синдрома кардиальной кахексии при сердечной недостаточности, для которого вышеупомянутые симптомы являются характерным компонентом. С учетом этих наблюдений недавно были исследованы специфические аспекты дисфункции скелетных мышц при сердечной недостаточности. Считается, что активация иммунологических клеток и повышенные уровни циркулирующих цитокинов играют важную роль, во многом подобную их роли при раковой кахексии (33). Улучшение функции скелетных мышц, выявляемое при выполнении программ физических тренировок у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциируется со снижением содержания цитокинов в скелетных мышцах и ослаблением выработки реактивных видов кислорода. Считается, что оба процесса ослабляют

хроническому воспалению скелетных мышц при сердечной недостаточности (36). При этом заболевании также недавно были выявлены дефекты рианодиновых рецепторов скелетных мышц (РиР1), подобные таковым в кардиальных рианодиновых рецепторах (РиР2) (37). Гиперфосфорилирование РиР1 при сердечной недостаточности нарушает сокращение мышц, поскольку снижает общую эффективность сопряжения возбуждения-сокращения. Исходя из этого, можно предположить, что сердечная недостаточность индуцирует генерализованную миопатию сопряжения ВС, нарушающую функцию как сердечной, так и скелетных мышц.

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ УХУДШЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ ИНТЕГРИРОВАННАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

Патофизиологические изменения, описанные в этом разделе, лежат в основе нашего сегодняшнего понимания синдрома сердечной недостаточности и являются обоснованием многих используемых сегодня медикаментозных стратегий лечения. Однако всегда важно помнить, что каждый случай сердечной недостаточности, несмотря на специфическую причину, представляет конкретного пациента с нарушениями функциональной способности и качества жизни. Обычные клинические проявления сердечной недостаточности, описанные в таблице 13, рассматриваются как просто отражающие нарушение фракции выброса левого желудочка. Однако объективные измерения размеров и функции сердца нередко слабо коррелируют с клиническими проявлениями синдрома сердечной недостаточности. Врачи часто не принимают во внимание вторичные последствия и осложнения, такие как повышенный риск инфекции, анемия, гипоальбуминемия, фибрилляция предсердий, тромбоз эмболии и депрессия. Кроме того, клинические черты сердечной недостаточности могут лишь непрямо отражать систолическую дисфункцию. Например, одышка может возникать вследствие слабости диафрагмы (миопатия скелетных мышц) и сниженной податливости легких (лимфатический застой), обусловленной лимфатическим застоем. Обычно при синдроме сердечной недостаточности функция сердца снижается постепенно, что может не сопровождаться симптомами в течение продолжительного периода времени до критической точки, после которой возникают клинические симптомы. Клинические проявления могут возникать относительно поздно, если рассматривать весь период, когда происходило снижение функции. Обычно они представляют собой ухудшение симптомов, что свидетельствует о начале резкого снижения функции сердца и приводит в итоге к смерти. В зависимости от этиологии, это снижение может быть поэтапным, как при инфаркте миокарда, или прогрессирующим, как при гипертонической болезни. Кроме того, на любой стадии может возникнуть внезапная сердечная смерть, обусловленная формированием аритмии.

Сердечная недостаточность остается одной из наиболее тягостных медицинских проблем. Она поглощает существенную долю ресурсов здравоохранения в развитых странах, и ее частота также возрастает в развивающихся странах. Начальные адаптивные реакции, обеспечивающие кратковременное улучшение функции сердца, идеально подходили для прежнего стиля жизни человека (человека-охотника). Такая реакция либо позволяла быстро избежать угрожающей жизни опасности, либо была недостаточной, что приводило к смерти. То обстоятельство, что эти реакции имели отдаленные негативные последствия, если они продолжались в течение более длительного периода времени, значения уже не имело. Было слишком мало времени в



масштабе эволюции, чтобы успели развиваться физиологические механизмы, которые могут обеспечить более длительную компенсацию нарушенной функции сердца, однако именно этого требуют увеличенная продолжительность жизни и определенные успехи медикаментозного лечения. Углубление понимания патофизиологии сердечной недостаточности и прогресс в медикаментозном лечении позволили в определенной степени скорректировать этот дисбаланс и частично преодолеть дезадаптивные последствия ответов организма на сердечную недостаточность. Несмотря на это, мы нуждаемся в дальнейшем изучении этой проблемы, если хотим адекватно противостоять возрастающему «бремени» сердечной недостаточности в обществе и снизить показатели смертности, которые все еще хуже таковых при многих распространенных раковых заболеваниях. Каким бы ни был следующий существенный прорыв в медикаментозном лечении сердечной недостаточности, нет сомнений, что он будет основываться на более глубоком понимании сложного синдрома сердечной недостаточности и его патофизиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Poole-Wilson PA. Heart failure. *Med Int* 1985;2:866–871.
2. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–2018.
4. Angeja BG, Brozman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659–663.
5. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003;362:147–158.
6. Bonne G, Carrier L, Richard P et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998;83:580–593.
7. Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail* 2002;8(Suppl):S476–S486.
8. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Myocyte proliferation and ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002;8(Suppl):S518–S525.
9. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, et al. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003;92:139–150.
10. Severs NJ. Gap junction remodeling in heart failure. *J Card Fail* 2002;8(Suppl):S293–S299.
11. Haider N, Narula N, Narula J. Apoptosis in heart failure represents programmed cell survival, not death, of cardiomyocytes and likelihood of reverse remodeling. *J Card Fail* 2002;8(Suppl):S512–S517.
12. Narula J, Arbustini E, Chandrasekhar Y et al. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure: story of apoptosis interrupts and zombifies myocytes. *Cardiol Clin* 2001;19:113–126.
13. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysfunction in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520–530.
14. Marx S, Gaburjakova J, Gaburjakova M, et al. Coupled gating between cardiac calcium release channels (ryanodine receptors). *Circ Res* 2001;88:1151–1158.
15. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000;101:365–376.
16. Reiken S, Wehrens XHT, Vest JA, et al.  $\beta$ -Blockers restore cardiac calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003;107:2459–2466.
17. Hasenfuss G. Alterations of calcium regulatory proteins in heart failure. *Cardiovas Res* 1998;37:279–289.
18. Bréne F, Orchard CT. Tubule function in mammalian cardiac myocytes. *Circ Res* 2003;92:1182–1192.
19. Carvajal K, Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res* 2003;34:89–99.
20. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985;313:1050–1054.
21. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart failure: endothelin, inflammatory cytokines and oxidative stress. *Lancet* 1998;352(Suppl 1):34–38.
22. Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, et al. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9782–9787.
23. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998;352(Suppl 1):8–14.
24. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1802–H1810.
25. Rocha R, Martin Berger CL, Yang P, et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002;143:4828–4836.
26. Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002;161:1773–1781.
27. Qin W, Rudolph AE, Bond BR, et al. Transgenic model of aldosterone driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2003;93:69–76.
28. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002;106:2967–2972.
29. Fraccarollo D, Galuppo P, Bauerachs J, et al. Collagen accumulation after myocardial infarction: effects of endothelin receptor blockade and implications for early remodeling. *Cardiovasc Res* 2002;54:559–567.
30. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects with out prior myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:1486–1491.
31. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart. *Circ Res* 2002;91:988–998.

32. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000;1:50–56.
33. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Card* 2002;85:51–66.
34. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4239–4444.
35. Goetze JP, Kasstrup J, Rehfeld JF. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1471–1472.
36. Mann DL, Reid MB. Exercise training and skeletal muscle inflammation in chronic heart failure: feeling better about fatigue. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:869–872.
37. Reiken S, Lacampagne A, Zhou H, et al. PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: defective regulation in heart failure. *J Cell Biol* 2003;160:919–928.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	— аденозинтрифосфат
ВС	— возбуждение-сокращение
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ММП	— матриксные металлопротеиназы
МНП	— мозговой натрийуретический пептид
ПНП	— предсердный натрийуретический пептид
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РiР	— рианодиновый рецептор
СНС	— симпатическая нервная система
СПР	— саркоплазматический ретикулум
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат

# 20

## Лечение застойной сердечной недостаточности

*Stephen S. Gottlieb, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Целями лечения сердечной недостаточности являются как уменьшение симптомов, так и продление жизни. Эти цели совсем не обязательно согласуются между собой. Сказанному отвечает наблюдение, что эффекты острых вмешательств могут существенно отличаться от результатов хронического лечения. Поэтому, назначая лечение сердечной недостаточности, врач должен знать о безотлагательных и долгосрочных желаниях конкретного пациента, а также ближайших и отдаленных последствиях назначенного лечения. Результатом является неудобное для пациента использование острых методов лечения, которые, как известно, имеют отрицательные последствия при применении в течение длительного периода времени, и методов хронического лечения, противоречащих интуиции. Однако, к счастью, застойная сердечная недостаточность была хорошо исследована, и во множестве больших клинических исследований показаны разнообразные последствия многих стандартных вмешательств.

### НАЧАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Термины *систолическая дисфункция* и *застойная сердечная недостаточность* часто неправильно используют как взаимозаменяемые; у половины пациентов с сердечной недостаточностью нет систолической дисфункции. Поскольку лечение систолической дисфункции отличается от лечения других причин сердечной недостаточности, оценка функции левого желудочка имеет большое значение при первом обследовании пациента с сердечной недостаточностью. Если причиной сердечной недостаточности является систолическая дисфункция, можно подобрать соответствующее лечение, базируясь на результатах хорошо контролируемых исследований (большинство исследований сердечной недостаточности ограничивались именно этой определенной группой пациентов). Однако очень мало исследований, помогающих выбрать оптимальное лечение, посвящено пациентам с сердечной недостаточностью без систолической дисфункции. В этом разделе мы будем говорить о пациентах с систолической дисфункцией, если не отмечено иное.

### ***Определение того, является ли одышка застойной сердечной недостаточностью***

Начальной диагностической дилеммой у многих пациентов с одышкой является установление связи симптомов с сердечными или легочными причинами. В случае патологических результатов обследования функции легких и наличия дисфункции левого желудочка может быть сложно определить этиологию симптомов. Такие физиологические находки, как свистящее дыхание, могут быть неспецифическими. Принято

считать, что влажные хрипы, ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка свидетельствуют о сердечной причине, а хроническая гипоксия указывает на легочную причину. Однако, перегрузка жидкостью может возникать вторично как при право-, так и при левосердечной недостаточности. Даже опытные клиницисты часто могут ошибаться.

Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) помогает установить, является ли одышка следствием сердечной недостаточности. Действительно, в большом исследовании застойной сердечной недостаточности более точно диагностировалась с помощью этого показателя, чем врачами отделения неотложной помощи (1). Однако концентрация МНП может повышаться при правосердечной недостаточности, возникшей вследствие тромбоза легочной артерии или других причин легочной гипертензии, и при установлении диагноза нельзя полагаться только на этот показатель. В неясных случаях может потребоваться проведение катетеризации правых отделов сердца.

Подобным образом может быть сложно определить, является ли одышка у пациента с сердечной недостаточностью следствием дезадаптации, или она вызвана объемной перегрузкой и сниженной функцией сердца. Роль МНП у этих пациентов четко не определена. Выбор правильного лечения может зависеть от результатов катетеризации правых отделов сердца. Часто считают, что эта инвазивная диагностическая процедура необходима лишь у пациентов с тяжелыми симптомами. Однако с большей вероятностью она будет влиять на выбор лечения, когда остается неуточненной причина симптомов пациента.

### ***Обратимые причины систолической дисфункции***

В дополнение к оценке функции сердца, начальное обследование включает исключение обратимых причин систолической дисфункции. Во всех случаях должна рассматриваться вероятность наличия ишемической болезни сердца (ИБС). От степени риска атеросклероза у конкретного пациента зависит, какие тесты, если они вообще нужны, необходимы для исключения ИБС. Хотя многие кардиологи выполняют катетеризацию сердца каждому пациенту с сердечной недостаточностью, молодого пациента без факторов риска или клинических данных об ишемии миокарда, вероятно, можно обследовать с помощью теста толерантности к физической нагрузке. Это особенно верно, если может быть идентифицирована другая причина, например злоупотребление алкоголем. Аналогично, у пациента без ишемических симптомов, который не является кандидатом для проведения хирургического вмешательства, нет необходимости в проведении катетеризации. Однако стоит отметить, что оценка жизнеспособности миокарда и индуцированной нагрузкой ишемии может быть полезной даже у некоторых пациентов, имеющих очень плохую сократимость миокарда в покое.

Эхокардиография помогает определить некоторые причины сердечной недостаточности, такие как заболевания клапанов. В то же время, оценить гемодинамическую значимость митральной регургитации бывает довольно сложно. У пациентов с дилатированными желудочками очень часто встречается митральная недостаточность и бывает невозможно определить, является ли заболевание клапана первичным или вторичным. Однако в условиях плохой сократимости левого желудочка хирургическая коррекция первичной либо вторичной митральной регургитации ассоциируется с высоким риском. Хотя количество хирургов, готовых выполнить реконструктивное вмешательство на митральном клапане или его протезирование у таких пациентов, увеличивается, истинная роль хирургии митрального клапана у пациентов со сниженной систолической функцией остается неопределенной.

Возможность неишемической кардиомиопатии, вызванной нарушениями функции щитовидной железы, гемохроматозом или осложнениями ВИЧ-инфекции, обычно можно просто исключить с помощью анализов крови. Лечение этих расстройств четко определено, но вызванная ими кардиомиопатия может персистировать, не смотря на коррекцию основной проблемы. Как потенциальные причины обратимой кардиомиопатии также должны рассматриваться нарушения питания и злоупотребление алкоголем.

Имеется все больше данных о том, что ночное апноэ может приводить к дисфункции сердца и усилению сердечной недостаточности. И, наоборот, сердечная недостаточность может вызывать нарушения типов сна. Хотя это взаимодействие довольно сложно и до конца не понятно, врачи должны рассматривать ночное апноэ как возможную причину хронической одышки у пациентов с сердечной недостаточностью.

### **Биопсия миокарда**

Установление диагноза миокардита редко влияет на выбор лечения. Поскольку нет рандомизированных исследований в пользу использования иммуносупрессивной терапии и такое лечение сопряжено с существенным риском, этот вид терапии рассматривается как спорный, и большинство клиницистов его не назначает. Таким образом, диагноз миокардита обычно не отражается на лечении, однако может иметь прогностическое значение, предполагая потенциальные быстрые изменения (положительные либо отрицательные) состояния пациента. Если ожидаемый прогноз пациента будет влиять на его клиническое ведение, может быть показана биопсия миокарда.

При клиническом подозрении о наличии обратимого заболевания, которое может быть диагностировано с помощью биопсии миокарда (такого как саркоидоз, гемохроматоз или амилоидоз), когда это может повлиять на выбор лечения, показана биопсия. Биопсия также может диагностировать гигантоклеточный миокардит — редкое заболевание, которое считают ассоциированным с плохим прогнозом. Поскольку у таких пациентов часто применяют иммуносупрессивную терапию, биопсия может рассматриваться у пациента с недавним началом симптомов, быстрым ухудшением заболевания и при отсутствии очевидной причины сердечной недостаточности.

### **Оценка функции сердца в динамике**

Как только этиология сердечной недостаточности установлена, дальнейшие обследования необходимы лишь при сохранении вопросов в отношении статуса пациента. Таким образом, повторные эхокардиограммы или радиоизотопное сканирование для оценки фракции выброса редко необходимы, если у пациента имеется известная систолическая дисфункция и сохраняются симптомы. Небольшое увеличение или снижение фракции выброса мало добавляет к клиническому суждению врача и не должно быть основой для изменения терапии. Иногда повторная оценка необходима для исключения возможности нормализации функции сердца (в таком случае лечение можно осторожно отменять) или существенного ухудшения функции.

### **ДИУРЕТИКИ**

Диуретики (табл. 1) остаются первичным методом лечения для острого уменьшения симптомов у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Они обеспечивают быстрое и существенное улучшение у больных с обострениями или вновь диагностированным заболеванием. Кроме этого, они необходимы для облегчения

**Таблица 1**  
**Сравнение диуретиков, приведенных в зависимости от места действия**

Диуретик	ФЭNa+ (макс.) (%)	Доза (мг/день)	Начало действия		Длительность действия		Пик перорального эффекта (ч)	Комментарии
			перорально (ч)	внутривенно (мин)	перорально (ч)	внутривенно (ч)		
<b>Восходящая петля Генле</b>								
Фуросемид	20–25	40–400	1	5	6	2–3	1–3	Высокий риск ототоксичности, но (в отличие от других петлевых диуретиков) может использоваться у сульфаллергических пациентов
Буметанид	20–25	1–5	0.5	5	6	2–3	1–3	
Торасемид	20–25	10–200	1	10	6–8	6–8	1–3	
Этакриновая кислота	20–25	50–100	0.5	5	6–8	3	2	
Метопролол	5–8	2.5–20	1	—	12–24	—	2–4	
<b>Начальный отдел дистального канальца</b>								
Хлорталидон	5–10	25–200	2	—	24–48	—	6	Наибольшая возможность потери калия; также умеренно действует в проксимальном канальце Неэффективный при СКФ < 30
Гидрохлоротиазид	5–8	25–100	2	—	12	—	4	
Хлортиазид	5–8	500–1000	1	15–30	8	—	4	
<b>Поздний отдел дистального канальца</b>								
Спиронолактон	2	50–400	48–72	—	48–72	—	1–2 дня	Эффективность зависит от наличия альдостерона
Триамтерен	2	75–300	2	—	12–16	—	6–8	
Амилорид	2	5–10	2	—	24	—	6–16	
<b>Проксимальный каналец</b>								
Ацетазоламид	4	250–375	1	30–60	8	3–4	2–4	Эффективность ограничена вызываемым метаболическим ацидозом

ФЭNa+ (макс., %) — максимальный натрийуретический эффект (максимальная фракционная экскреция профильтрованного натрия); СКФ — скорость клубочковой фильтрации. (Адаптировано из источника 45.)

хронических симптомов. Однако, учитывая потенциальные долгосрочные негативные последствия, диуретики не должны быть единственным средством лечения пациентов с систолической дисфункцией.

### **Ограничение жидкости**

Наилучший метод поддержания состояния эуволемии состоит в том, чтобы избежать причин задержки жидкости и натрия. Снижение потребления натрия уменьшает потребность в применении высоких доз диуретиков, и это нужно рекомендовать всем пациентам. В то же время, ограничение жидкости редко дает положительный эффект. Хотя связь застойной сердечной недостаточности с гипонатриемией и перегрузкой жидкостью делает привлекательным ограничение жидкости, такой подход редко обеспечивает успех. Во-первых, желание пить воду очень сильно, и успешно ограничить пациента в жидкости практически невозможно. Во-вторых, надлежащего диуреза можно достичь без ограничения жидкости. И, в третьих, хроническая гипонатриемия редко вызывает проблемы, а чрезмерную гипонатриемию можно успешно корригировать путем модификации режима приема диуретиков. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью лишь комбинация диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) позволяла вызвать реверсию гипонатриемии. Поэтому не вызывает удивления, что подавляющее большинство пациентов с сердечной недостаточностью требуют применения диуретиков.

### **Степень диуреза**

Наиболее распространенной клинической проблемой, связанной с диуретиками, является недостаточное применение этих препаратов. Госпитализированные пациенты, леченные по поводу отека легких, часто выписываются в состоянии выраженной перегрузки жидкостью, и назначенные дозы диуретиков недостаточны для поддержания диуреза. Такие пациенты часто возвращаются в больницу вследствие повторных обострений. Поэтому отсутствие влажных хрипов в легких не должно восприниматься как доказательство адекватного диуреза. Наоборот, оценка жидкости во всем организме (используя как критерий периферические отеки, асцит и отек на крестце) легко выполнима и может свидетельствовать о необходимости увеличения дозы диуретиков. Хотя целесообразность коррекции лечения посредством катетеризации легочной артерии для определения оптимального давления заклинивания в легочных капиллярах пока остается противоречивой, ясно, что адекватный диурез имеет большое значение, и его нужно контролировать по клиническим конечным точкам.

Еще одна распространенная проблема, мешающая адекватно использовать диуретики, связана со страхом использования повышенных доз. Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью и признаками дисфункции почек часто требуют доз, которые воспринимаются как чрезмерно высокие; не так уж редко назначается ежедневная доза фуросемида 200 мг. Несмотря на частую потребность в высоких концентрациях диуретиков, для достижения клинически значимого диуреза совсем не обязательно внутривенное применение фуросемида. Пероральное применение препарата может быть успешным даже у пациентов с выраженной объемной перегрузкой. Это важно, поскольку успешный диурез в амбулаторных условиях позволяет сэкономить деньги, предупредить ятрогенные осложнения и улучшить качество жизни пациента. Однако применение высоких доз диуретиков в амбулаторных условиях требует тщательного наблюдения, чтобы обеспечить успех и предупредить жизненно опасные электролитные нарушения. Хотя по некоторым данным, что

пероральные диуретики следует попробовать применить у большинства пациентов с отеками, есть пациенты, у которых будет необходимым внутривенное применение. Когда вследствие тяжелой декомпенсации и отека легких необходимо достичь немедленного диуреза, важным может быть быстрое наступление эффекта внутривенных диуретиков.

### ***Комбинации диуретиков***

Часто довольно сложно добиться эффективного диуреза у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Физиологические стимулы к задержке жидкости могут быть достаточно сильными, чтобы преодолеть диуретическое действие любого отдельного препарата. Таким образом, мощные диуретики (в частности петлевые) могут становиться неэффективными вследствие дистальной реабсорбции. И наоборот, препараты, которые действуют дистально, такие как калийсохраняющие диуретики, могут не быть достаточно мощными, чтобы дать желаемый результат. У таких пациентов синергические эффекты комбинации диуретиков могут иметь много положительных последствий.

Доказано, что особенно мощной является комбинация петлевых диуретиков и метолазона (2). При комбинированном использовании этих препаратов можно вызвать эффективный диурез у пациентов, резистентных к другим вмешательствам. Однако иногда необходимо несколько дней, чтобы увидеть результаты добавления метолазона, что обусловлено фармакокинетикой препарата. Также важно осознавать возможность возникновения тяжелой гипокалиемии в результате комбинированного использования петлевых диуретиков и метолазона. У таких пациентов следует особенно внимательно наблюдать за концентрацией калия в сыворотке. Еще одним полезным методом комбинирования диуретиков является добавление калийсохраняющего препарата к режиму диуретической терапии. Это не только потенцирует диуретический эффект оригинальной схемы диуретиков, но также предупреждает чрезмерную потерю калия и упрощает контроль электролитов.

Спиронолактон не является мощным диуретиком, но в исследовании RALES показано улучшение выживания пациентов, получавших относительно небольшие дозы этого препарата (3). Причина таких результатов четко не определена. Спиронолактон сохраняет калий и магний и может иметь синергический эффект, когда его комбинировать с другими диуретиками. Однако даже более важными могут быть другие свойства спиронолактона, требующие дальнейших исследований. Например, спиронолактон может влиять на формирование фиброза (или уменьшать его) в сердце пациентов с кардиомиопатией и может оказывать непосредственные эффекты на натрий-калиевый насос. Действие эплеренона, более селективного антагониста альдостерона, не приводящего к такому побочному эффекту как гинекомастия, был показан у пациентов с сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. Этот препарат можно использовать при возникновении гинекомастии на фоне приема спиронолактона.

### ***Рефрактерные пациенты***

У некоторых пациентов для обеспечения острого диуреза может понадобиться инотропная терапия. При ухудшении функции почек вследствие дисфункции сердца диуретическое действие часто оказывают такие препараты, как добутамин и милринон. Однако польза рутинного применения инотропной терапии у госпитализированных пациентов не была продемонстрирована (4). Отдельные сообщения свидетельствуют об эффективности использования низких доз допамина у пациентов, у которых функция почек ограничена вследствие тяжелой сердечной недостаточности.



Хотя лишь в отдельных исследованиях было показано усиление перфузии почек и количества выделенной мочи при лечении низкими дозами допамина (2–3 мкг/кг/мин), применение этого препарата является общепринятым.

Несиритид — вазодилатор, утвержденный для острого лечения застойной сердечной недостаточности (6). Он снижает давление наполнения сердца и может улучшать симптомы. Однако препарат дорогой и все еще не ясно, обеспечивает ли он лучшие исходы, по сравнению с традиционными методами лечения. Его почечные эффекты у больных с тяжелой сердечной недостаточностью не определены (7).

Когда все другие методы лечения неэффективны, снизить количество жидкости в организме пациента можно с помощью ультрафильтрации. У некоторых больных результат может сохраняться продолжительное время, и после достижения эуволемии нет необходимости повторять ультрафильтрацию. Возможно, длительно сохраняющиеся преимущества этого вмешательства связаны с разнообразными эффектами диуреза на функцию сердца и нейрогормоны (8).

Поскольку улучшение объемного статуса является настолько важным для лечения симптомов застойной сердечной недостаточности, можно рассматривать применение хронического диализа с целью контроля объема жидкости, а не только для лечения почечной недостаточности. У некоторых пациентов при достижении эуволемии развивается почечная недостаточность, так как почечная функция поддерживалась у них только при перегрузке жидкостью. Поскольку диализ может обеспечивать существенное улучшение качества жизни таких больных, его использование приемлемо, если имеется согласие пациента.

### **Побочные эффекты**

Не вызывает сомнений, что диуретики, несмотря на их большое значение для симптоматического облегчения и уменьшения дилатации камер, вызывают неблагоприятные последствия: могут возникать электролитный дисбаланс, нейрогормональная активация и почечная недостаточность. Хотя эти эффекты потенциально опасные, их можно преодолеть при использовании других вмешательств. Например, использование ингибиторов АПФ и спиронолактона позволяет предупредить потерю калия и магния. В редких ситуациях, когда это необходимо, пациенту можно назначить заместительную терапию препаратами калия.

Диуретики обуславливают активацию ренин-ангиотензиновой, симпатической и других нейрогормональных систем, что может иметь потенциальные незамедлительные и долгосрочные последствия, которые обсуждаются ниже. Однако эти проблемы не должны препятствовать адекватному применению диуретиков; эти отрицательные эффекты обычно блокируются путем использования ингибиторов АПФ, β-блокаторов и антагонистов альдостерона.

Врач всегда должен быть настороже, комбинируя препараты с противоположными эффектами. Лечение застойной сердечной недостаточности обычно включает и калийвыводящие, и калийсохраняющие диуретики. Предсказать результат бывает сложно, поэтому необходим тщательный контроль, чтобы не вызвать ни гипокалиемию, ни гиперкалиемию.

При стремлении к достижению адекватного диуреза ожидаемым (и переносимым) является незначительное повышение концентраций креатинина сыворотки и азота мочевины крови (АМК). Индуцированное диуретиком повышение концентраций креатинина сыворотки может вызывать тревогу, но обычно эта проблема решается путем снижения темпа диуреза. Также следует ограничить использование ингибиторов АПФ, когда пациент получает агрессивную терапию диуретиками.

У пациентов с почечной недостаточностью на фоне терапии ингибиторами АПФ обычно имеется низкое внутрисосудистое содержание натрия и жидкости (9). Начало лечения ингибиторами АПФ после достижения состояния эуволемии позволяет предупредить развитие почечной недостаточности, иногда возникающей при назначении ингибиторов АПФ на фоне активной терапии диуретиками.

## **ИНГИБИТОРЫ АПФ И ДРУГИЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ**

Долгосрочные эффекты ингибиторов АПФ на симптомы застойной сердечной недостаточности и смертность четко установлены (табл. 2). У пациентов с систолической дисфункцией постоянно наблюдали положительное влияние этих препаратов на выживание (10, 11). Кроме того, использование ингибиторов АПФ обеспечивает повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты госпитализаций и улучшение разнообразных индексов, отражающих симптомы заболевания. Эта информация получила адекватное распространение, и сегодня ингибиторы АПФ используются достаточно широко. Однако остается под вопросом, является ли применение этих препаратов способом, обеспечивающим наибольшие преимущества.

### ***Дозирование***

Обычно используемые дозы ингибиторов АПФ (табл. 3) ниже, чем те, при которых были показаны положительные эффекты этих препаратов. В исследовании SOLVD были достигнуты средние суточные дозы эналаприла 16,6 мг, а в исследовании CONSENSUS у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью средние дозы этого препарата составили 18,4 мг. Тем не менее, эналаприл и лизиноприл (имеющие эквивалентные суточные дозы) часто назначаются в дозах 2,5 или 5 мг в сутки.

Дозы, при которых был достигнут эффект, также хорошо переносятся во многих исследованиях с участием пациентов в диапазоне от тяжелой сердечной недостаточности до относительно бессимптомной дисфункции левого желудочка. Поэтому важно изучать причины, почему врачи часто не желают назначать указанные дозы. Понимание эффектов ингибиторов АПФ и путей, помогающих предотвратить нежелательные последствия, должно привести к более эффективному использованию этих препаратов.

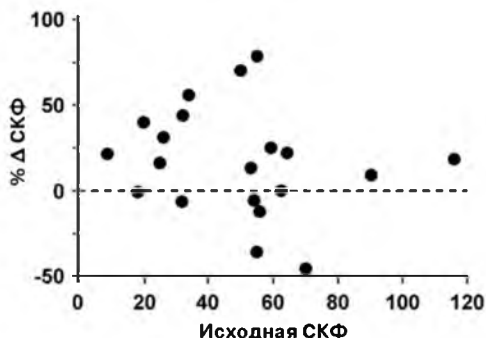
### ***Побочные эффекты***

У пациентов с сердечной недостаточностью часто имеется низкое артериальное давление. Однако четко доказано, что бессимптомная гипотензия не должна ограничивать использование этих препаратов. Действительно, ингибиторы АПФ часто не снижают (и могут даже повышать) артериальное давление у пациентов с сердечной недостаточностью. В то же время, следует помнить о возможности снижения артериального давления при назначении ингибиторов АПФ на фоне уменьшения объема циркулирующей крови. Таким образом, у больных с непереносимостью лечения этими препаратами в период агрессивной терапии диуретиками, ингибиторы АПФ могут применяться после стабилизации состояния. Незначительная либерализация режима приема жидкости также помогает пациентам с симптомной гипотензией при назначении ингибиторов АПФ.

Еще одним фактором, часто ограничивающим дозирование ингибиторов АПФ, является почечная дисфункция. Вопреки предположениям многих врачей, фоновое заболевание почек не увеличивает риска ухудшения их функции при лечении ингибиторами АПФ (12) (рис. 1). Ингибиторы АПФ могут вызвать почечную дисфункцию у небольшого процента больных с любой исходной функцией почек (особенно

**Таблица 2**  
**Основные исследования сердечной недостаточности с оценкой влияния на выживание**

<i>Исследование</i>	<i>Препарат</i>	<i>n</i>	<i>Целевая доза</i>	<i>% улучшения</i>
<b>Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазодилаторы</b>				
CONSENSUS (11)	Эналаприл по сравнению с плацебо в поздней стадии заболевания	253	40 мг	27%
SOLVD-лечение (10)	Эналаприл по сравнению с плацебо	2569	20 мг	16%
SOLVD-профилактика (42)	Эналаприл по сравнению с плацебо	4228	20 мг	Отсутствие влияния на смертность, меньше госпитализаций
V-HeFT-II (17)	Гидралазин/изосорбида динитрат по сравнению с эналаприлом	804	Энал.: 20 мг гидрал.: 300 мг нитрат: 160 мг	Улучшение на 28% на фоне эналаприла
V-HeFT-III (43)	Фелодипин по сравнению с плацебо	450	10 мг	Отсутствие эффекта
V-HeFT (16)	Гидралазин/нитраты по сравнению с празозином и плацебо	642	Гидрал.: 300 мг нитрат: 160 мг празозин: 20 мг	Улучшение на фоне гидралазина/нитратов
CHARM (44)	Кандесартан по сравнению с плацебо	7599	32 мг	На 12% в объединенной группе пациентов: с низкой ФВ с ингибитором АПФ и без него, с нормальной ФВ
RALES (3)	Спиринолактон по сравнению с плацебо	1663	25 мг	30%
<b>Инотропные средства</b>				
PROMISE (27)	Милринон по сравнению с плацебо	1088	40 мг	Увеличение смертности на фоне милринона
DIG (25)	Дигоксин по сравнению с плацебо	6800	Разные	Отсутствие эффекта на смертность, уменьшение госпитализаций
<b>Бета-блокаторы</b>				
CIBIS-II (19)	Бисопролол по сравнению с плацебо	2647	10 мг	34%
MERIT-HF (20)	Длительно действующий метопролол по сравнению с плацебо	3991	200 мг	34%
COPERNICUS (21)	Карведилол по сравнению с плацебо	2289	25 мг 2 раза в день	35%
COMET (24)	Карведилол по сравнению с метопрололом тартратом	3029	Карвед.: 25 мг 2 раза в день метопр.: 50 мг 2 раза в день	Улучшение на 17% на фоне карведилола
<b>Амиодарон</b>				
GESICA (30)	Амиодарон по сравнению с плацебо	516	300 мг	28%
CHF-STAT (31)	Амиодарон по сравнению с плацебо	674	300 мг	Отсутствие эффекта



**Рис. 1.** Исходная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и процент изменений СКФ после назначения ингибиторов АПФ. Не было выявлено связи между исходной функцией почек и изменением СКФ. (Из источника 12. Copyright 1992, с разрешения Elsevier.)

у пациентов со стенозом почечной артерии). За возникновением этого осложнения нужно внимательно следить у каждого пациента, которому начинают терапию ингибиторами АПФ. Однако повышение уровней креатинина сыворотки — это, как правило, результат уменьшения объема циркулирующей крови. Изменение режима приема жидкости обычно позволяет инициировать лечение и постепенно титровать дозу ингибиторов АПФ у пациентов, которые вначале не переносили эти препараты. Эффективного угнетения АПФ можно достичь у подавляющего большинства пациентов.

При терапии ингибиторами АПФ может возникать гиперкалиемия. Часто это является следствием продолжения приема калия в виде препаратов, солевых заместителей, либо пищи с высоким содержанием калия. Поэтому перед тем, как связать возникновение гиперкалиемии с приемом ингибитора АПФ и отменить препарат, нужно внимательно собрать диетологический анамнез.

Редко встречаются ангионевротический отек, нейтропения и другие четкие противопоказания к приему ингибиторов АПФ. С этими препаратами часто связывают другие побочные эффекты, такие как кашель и сыпь, хотя бывает сложно отличить побочное действие препарата от отсутствующего состояния. Кроме того, часто указанные состояния хорошо переносятся и не должны обязательно приводить к отмене препаратов с доказанными полезными эффектами. Тем не менее, в отдельных случаях тяжесть этих побочных эффектов достаточна для того, чтобы оправдать отмену ингибитора АПФ. В этих случаях пробуют применить другие препараты.

### **Блокаторы рецепторов ангиотензина II**

При сердечной недостаточности исследованы блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Хотя они не превосходят ингибиторы АПФ, доказана эффективность этих препаратов (13). В отличие от ингибиторов АПФ, повышающих концентрацию брадикинина в дополнение к блокированию образования ангиотензина II, действие БРА связано только с одной системой. Вероятно, брадикинин вызывает некоторые побочные эффекты, связанные с ингибиторами АПФ, такие как кашель, но он может также обеспечивать некоторое положительное влияние. Поэтому БРА нужно назначать пациентам, которые не могут переносить более дешевые ингибиторы АПФ.

**Таблица 3**  
**Терапевтические дозы ингибиторов АПФ**

Каптоприл	25–50 мг три раза в день
Эналаприл	10–20 мг два раза в день
Лизиноприл	20–40 мг один раз в день
Моноприл	20–40 мг один раз в день
Рамиприл	5–10 мг два раза в день
Квинаприл	20 мг два раза в день

Эти рекомендации для окончательных доз базируются на дозах, использованных в исследованиях сердечной недостаточности.

Также исследовалось использование БРА в роли дополнительной терапии. Хотя в одном исследовании достигнут статистически значимый, но умеренный положительный эффект (14), исследование у пациентов с инфарктом миокарда выявило увеличение количества побочных реакций при отсутствии какого-либо дополнительного влияния (15). Если используется комбинация ингибитора АПФ и БРА, важно внимательно следить за гиперкалиемией или неблагоприятными почечными эффектами.

### **Гидралазин и нитраты**

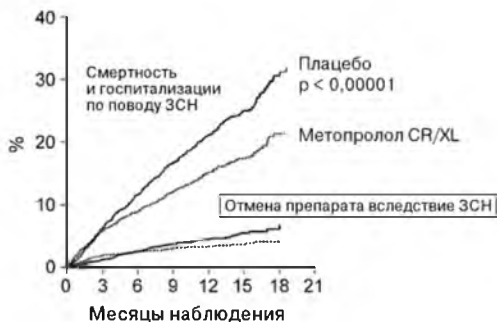
У пациентов, которые не могут переносить ингибиторы АПФ, альтернативой является сочетание гидралазина и нитратов. Эта комбинация улучшала выживание в исследовании V-HeFT (16). Хотя данная комбинация определенно менее эффективна, чем ингибиторы АПФ (17), указанные препараты также способствуют улучшению симптомов и толерантности к физической нагрузке. Гидралазин назначался в суточной дозе до 300 мг, однако тошнота часто ограничивает переносимую дозу. Намного реже встречаются отдаленные побочные эффекты, такие как люпус-синдром.

К сожалению, гидралазин имеет короткий период полужизни, и для достижения эффекта его нужно назначать три или четыре раза в день. Из-за этой причины его использование ограничено.

В то же время, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью гидралазин может быть эффективным в дополнение к ингибиторам АПФ. Такая комбинация широко не изучалась, однако снижение постнагрузки, индуцированное гидралазином, может быть особенно полезным у лиц с митральной регургитацией. Кроме того, пациенты с тяжелой недостаточностью более склонны принимать препарат настолько часто, как это необходимо.

Нитраты также могут быть эффективными для уменьшения симптомов у таких больных. Эти препараты всегда нужно назначать с учетом возможности развития толерантности при их использовании. Поэтому пациенты должны принимать нитраты для предупреждения наиболее важных симптомов. У некоторых больных единственная доза изосорбида динитрата (10–40 мг) перед сном способна предупредить возникновение ортопноэ и пароксизмальной ночной одышки. У других полезными являются длительно действующие препараты, используемые перед периодами физической активности. Сублингвальный нитроглицерин также может быть полезным перед необычно выраженной физической нагрузкой. При учете особенностей конкретного пациента нитраты могут улучшать качество жизни.

Существуют основания для предположения, что комбинация гидралазина и нитратов особенно полезна у афроамериканцев (18). Наилучшие доказательства получены при использовании этих препаратов в качестве дополнительной терапии у афроамериканцев.



**Рис. 2.** Кумулятивные процентные показатели для комбинированной конечной точки (СЗН) по поводу застойной сердечной недостаточности — ЗСН (время до первого события) по данным исследования MERIT-HF. У пациентов, получавших  $\beta$ -блокатор, отмечалось уменьшение на 31% частоты случаев госпитализации и смерти. Им также реже отменяли исследуемый препарат. (Из источника 40, Copyright 2003, Американская медицинская ассоциация.)

### Блокаторы кальциевых каналов

Большинству блокаторов кальциевых каналов присущи отрицательные инотропные свойства, и их назначение пациентам с застойной сердечной недостаточностью имело неблагоприятные последствия. Использование этих препаратов целесообразно вследствие их положительного эффекта для лечения симптомов стенокардии — частого состояния у больных с сердечной недостаточностью. Однако в исследованиях, проводившихся у пациентов после инфаркта миокарда, выживании больных с низкой систолической функцией левого желудочка устойчиво ухудшалось при назначении блокаторов кальциевых каналов. Аналогично исследования с участием больных с сердечной недостаточностью свидетельствуют, что применение старых блокаторов кальциевых каналов, таких как нифедипин, дилтиазем и верапамил, приводит к худшим исходам. Если для лечения гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью необходимы блокаторы кальциевых каналов, можно применять амлодипин и фелодипин, которые не имеют негативного инотропного влияния и безопасны при использовании у этой категории больных.

### БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Результаты исследований убедительно поддерживают концепцию, что хроническая  $\beta$ -блокада улучшает функцию сердца, уменьшает симптомы и продлевает жизнь (19–21) (рис. 2; табл. 2). В большие исследования оценки выживания включали пациентов с самым широким диапазоном тяжести сердечной недостаточности. Было продемонстрировано устойчивое улучшение выживания более чем на 30%. Бета-блокаторы хорошо переносятся даже самыми тяжелыми пациентами (22, 23). Однако все еще сохраняется большое количество неправильных представлений относительно их действия, и важно понимать, как правильно использовать эти препараты у пациентов с сердечной недостаточностью. Без сомнения, неправильное применение  $\beta$ -блокаторов может привести к ухудшению заболевания и смерти, но при грамотном использовании они обеспечивают долговременную пользу (табл. 4).

**Таблица 4**  
**Начало применения β-блокаторов при застойной сердечной недостаточности**

Стабилизируйте пациента, используя:

Диуретики

Максимальные дозы ингибиторов АПФ

Дигоксин

Оцените:

Наличие звулоемии

Отсутствие брадикардии без искусственного водителя ритма

Отсутствие сердечной блокады без искусственного водителя ритма

**Шаг 1**

Карведилол 3,125 мг 2 раза в день

Метопролол XL 12,5 мг 1 раз в день (можно начать с шага 2 при II классе по NYHA)

Метопролол 6,25 мг 2 раза в день (можно начать с шага 2 при II классе по NYHA)

Бисопролол 1,25 мг 1 раз в день

**Шаг 2**

Карведилол 6,25 мг 2 раза в день

Метопролол XL 25 мг 1 раз в день

Метопролол 12,5 мг 2 раза в день

Бисопролол 2,5 мг 1 раз в день

**Шаг 3**

Карведилол 12,5 мг 2 раза в день

Метопролол XL 50 мг 1 раз в день

Метопролол 25 мг 2 раза в день

Бисопролол 3,75 мг 1 раз в день

**Шаг 4**

Карведилол 25 мг 2 раза в день

Метопролол XL 100 мг 1 раз в день

Метопролол 50 мг 2 раза в день

Бисопролол 5 мг 1 раз в день

**Шаг 5**

Карведилол Если масса тела >85 кг, 50 мг 2 раза в день

Метопролол XL 150 мг 1 раз в день (можно перейти к шагу 6, если очень стабильный)

Метопролол 75 мг 2 раза в день

Бисопролол 7,5 мг 1 раз в день

**Шаг 6**

Метопролол XL 200 мг 1 раз в день

Метопролол 100 мг 2 раза в день

Бисопролол 10 мг 1 раз в день

**Предосторожности:**

Между шагами (каждую 1–2 недели):

Если симптомы ЗСН не усиливаются и вес не увеличивается, переходите к следующему шагу.

Если симптомы ЗСН не усиливаются, но вес увеличился, увеличьте дозу диуретиков и проконтролируйте состояние пациента через неделю. Если состояние вернулось к исходному, перейдите к следующему шагу.

Если симптомы ЗСН усилились и вес увеличился, увеличьте дозу диуретиков и проконтролируйте состояние пациента через неделю. Если состояние вернулось к исходному, перейдите к следующему шагу.

Если значительно усилились симптомы ЗСН, но вес не увеличился, не делайте изменений и проконтролируйте состояние пациента через неделю. Если состояние вернулось к исходному, перейдите к следующему шагу.

Если значительно усилились симптомы, отмените препарат.

Если возникла симптомная брадикардия, снизьте дозу β-блокатора.

Если возникла блокада сердца, снизьте дозу β-блокатора.

Дозы базируются на клиническом опыте лечения застойной сердечной недостаточности (ЗСН) при использовании каждого препарата.

Бета-блокаторы должны назначаться лишь пациентам, находящимся в состоянии звулемии, на фоне оптимального лечения другими препаратами и со стабильной гемодинамикой. Лечение  $\beta$ -блокаторами должно проводиться путем медленно-го титрования. Его начинают с очень низких доз (отсюда неправильная концепция, что нужно назначать низкие дозы  $\beta$ -блокаторов), однако доказано, что окончательная доза должна быть существенно выше. Действительно, в исследовании MERIT окончательная суточная доза метопролола составляла 200 мг, хотя начинали лечение с 12,5 или 25 мг и дозу удваивали с недельными или двухнедельными интервалами. Аналогично в исследованиях карведилола и бисопролола лечение начинали с очень низких доз, и дозу медленно титровали до эффективных  $\beta$ -блокирующих доз.

Титрование  $\beta$ -блокатора должно проводиться осторожно и тщательно. При каждом увеличении дозы необходима оценка состояния пациентов для обеспечения безопасности. В течение примерно первого месяца лечения не стоит ожидать положительного эффекта. Наоборот, усилия врача направлены на предупреждение ухудшения. Может возникать задержка жидкости, и временно может понадобиться увеличение дозы диуретиков. Если имеется ухудшение клинического состояния и доказательства усиления дисфункции сердца, обычные недельные или двухнедельные периоды титрования нужно увеличивать. У некоторых пациентов доза может ограничиваться вследствие брадикардии или блокады сердца. В таких случаях целесообразно рассмотреть вопрос об имплантации искусственного водителя ритма.

Если состояние больного ухудшается при инициации лечения  $\beta$ -блокатором, доза должна быть снижена. Титрование проводится более медленно у пациентов, у которых в начале лечения возникли отрицательные эффекты. Это касается всех  $\beta$ -блокаторов, включая карведилол, метопролол и бисопролол, используемых у пациентов с сердечной недостаточностью.

Отличия во влиянии разных  $\beta$ -блокаторов на клинические исходы не однозначны. Высказывались теоретические предположения относительно  $\beta$ -селективности, вазодилатирующих свойств и даже антиоксидантных эффектов. В частности, карведилол имеет вазодилатирующие свойства, которые могут оказывать положительное влияние в начале лечения и отрицательное — при наличии гипотензии. В одном исследовании сообщалось об улучшении выживания при использовании карведилола в дозе 25 мг два раза в день, по сравнению с метопрололом короткого действия в дозе 50 мг два раза в день (24). Однако необходимо отметить, что в этом исследовании неутвержденная форма метопролола короткого действия использовалась в относительно низкой дозе. Положительный эффект доказан только для бисопролола, длительно действующего метопролола сукцината и карведилола. Поэтому, будет целесообразным использовать, по возможности, именно эти препараты. Финансовые ограничения и отсутствие выбора могут приводить к использованию метопролола короткого действия. Хотя один препарат может быть более эффективным, чем другой, намного важнее обеспечить прием пациентом  $\beta$ -блокатора в доказанной дозе, чем беспокоиться о выборе препарата.

## ДИГОКСИН

Частота использования дигоксина отличается в разных странах вследствие противоречивых данных относительно его эффективности. Однако результаты использования дигоксина недавно были уточнены в исследовании DIG, выполненном Администрацией ветеранов, в которое включили 6800 больных с фракцией выброса меньше 45% (25). В этом исследовании не выявили влияния на смертность; кривые выживания были идентичными у пациентов, получавших дигоксин и плацебо.



Несмотря на отсутствие влияния на смертность, использование дигоксина в исследовании DIG уменьшило частоту госпитализаций на 6%, а частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 28%. Это улучшение соответствует результатам предыдущих исследований, в которых отмена дигоксина сопровождалась большим количеством обострений сердечной недостаточности (26). Поэтому представляется целесообразным применение дигоксина для улучшения симптомов. Кроме того, в отличие от других препаратов с положительным инотропным действием, дигоксин можно назначать для уменьшения симптомов, не беспокоясь об отдаленных отрицательных эффектах. Остаются некоторые вопросы относительно различий реакции на дигоксин у мужчин и женщин, но они могут быть связаны с разной концентрацией препарата в сыворотке.

К сожалению, узкое терапевтическое окно дигоксина обуславливает частые случаи интоксикации. Например, ухудшение функции почек может привести к накоплению дигоксина у пациента, который переносил определенную дозу без каких-либо проблем. В результате могут возникать брадиаритмии, тахиаритмии, тошнота или нарушения зрения. Одна из причин высокой распространенности гликозидной интоксикации состоит в отсутствии корреляции между концентрацией в сыворотке и токсическим влиянием препарата. Побочные эффекты дигоксина возникают у разных пациентов при разных концентрациях препарата, часто в пределах «терапевтического диапазона». Очевидно, это уменьшает целесообразность контроля за концентрацией дигоксина в сыворотке крови.

Рутинное определение содержания дигоксина также не показано вследствие отсутствия четкой оптимальной концентрации. Кроме того, даже не известно, какой концентрации следует отдавать предпочтение — высокой или низкой. Во множестве исследований показано, что низкие концентрации дигоксина оказывают положительные нейрогормональные эффекты. Хроническое уменьшение симптомов при использовании дигоксина, скорее всего, является следствием этих эффектов, а не положительного инотропного действия препарата в более высоких, «терапевтических» концентрациях. Именно по этой причине доза у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальной функцией почек, без фибрилляции предсердий обычно составляет 0,125 мг в сутки.

Хотя повышение концентрации дигоксина в сыворотке свидетельствует в пользу диагноза гликозидной интоксикации, рутинный контроль содержания препарата — дорогостоящий, и в нем нет необходимости. Представляется более разумным использовать дозы, при которых интоксикация маловероятна, и оценивать концентрацию лишь в случае наличия клинической проблемы.

## **ПРЕПАРАТЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ИНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

### ***Хроническое применение***

Контролируемые исследования, посвященные эффективности применения препаратов с положительным инотропным действием с целью хронического лечения застойной сердечной недостаточности, не проводились. Хотя результаты отдельных неконтролируемых исследований позволяли предположить положительное влияние добутамина или милринона при перемежающемся использовании, контролируемых исследований недостаточно либо их результаты негативны. Кроме того, в исследованиях пероральных инотропных препаратов, таких как милринон (27) и веснаринон (28), смертность увеличилась, особенно у самых тяжелых пациентов. Хотя инотропная терапия позволяет быстро достичь положительного эффекта

у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, хроническое ее использование не может быть оправдано, за исключением очень немногих пациентов, не имеющих абсолютно никакой альтернативы.

Аналогия с  $\beta$ -блокаторами убедительно подтверждает вывод, что инотропная терапия должна использоваться лишь для быстрого достижения эффекта. Аналогично тому, как  $\beta$ -блокаторы вначале имеют негативное влияние, не удивляет, что катехоламины (такие как добутамин) и ингибиторы фосфодиэстеразы (такие как милринон) полезны в острой ситуации для улучшения симптомов, увеличения перфузии почек (и диуреза) и позволяют выиграть время до достижения эффекта других методов лечения. Однако долговременное улучшение сократительной способности миокарда и выживания при лечении  $\beta$ -блокаторами позволяет предположить, что хроническая инотропная терапия приведет к снижению сократительной способности, более быстрому прогрессированию заболевания и увеличению смертности. Исследования пероральных инотропных средств подтверждают этот вывод.

В настоящее время использование хронической или перемежающейся инфузионной терапии препаратами с положительным инотропным действием неуместно и не поддерживается данными исследований. Приемлемым представляется применение этих препаратов у отдельных больных, способных согласиться с отдаленными рисками, если другие вмешательства не способны уменьшить инвалидирующие симптомы. Хроническая терапия положительными инотропными препаратами может использоваться лишь при понимании и доктором, и пациентом того, что ценой коррекции рефрактерных симптомов является более быстрое прогрессирование заболевания.

## **ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ**

Несмотря на улучшение лечения застойной сердечной недостаточности в последнее время, показатели смертности этих больных остаются высокими. Неожиданная смерть пациентов, которые чувствовали себя достаточно хорошо, часто рассматривается как трагическая и предотвратимая. Хотя предполагают, что эти случаи смерти связаны с первичной желудочковой аритмией, свой вклад в смертность вносят также другие причины, такие как тромбоз эмболия легочной артерии, ишемия и инфаркт. Кроме того, брадиаритмии могут быть причиной существенного количества случаев смерти «электрической» природы (29). Тем не менее, желудочковые аритмии часто выявляются у лиц с застойной сердечной недостаточностью и, несомненно, вызывают внезапную смерть у некоторых пациентов. Это привело к поиску средств предотвращения аритмической смерти.

### **Амиодарон**

Неблагоприятные последствия применения обычных антиаритмических препаратов обусловили значительное уменьшение их применения. Если необходим антиаритмический препарат для коррекции предсердной или симпатомной желудочковой аритмии, чаще всего назначают амиодарон. Нет сомнения, что это отличное средство лечения предсердных аритмий. Амиодарон все чаще используется как наиболее безопасный и надежный антиаритмик для поддержания синусового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью.

Хотя амиодарон применяется для предупреждения желудочковых аритмий и внезапной смерти, контролируемые исследования не были настолько положительными, как ожидалось. В двух больших рандомизированных и очень качественных исследованиях получены противоположные заключения относительно амиодарона.

В исследовании GESICA выявлено снижение смертности на 28% (30), тогда как в исследовании CHF-STAT имелась тенденция к ухудшению выживания (31). Несмотря на многие попытки объяснить конфликтующие между собой результаты, причины остаются неясными. Однако с учетом результатов исследования SCD-HeFT, в котором не выявлены какие-либо преимущества назначения амиодарона, этот препарат не должен использоваться рутинно (32).

Побочные эффекты амиодарона могут быть клинически значимыми, сложно диагностируемыми и позволяют (возможно, частично) объяснить худшие клинические исходы в некоторых исследованиях. Особенно проблемной является легочная токсичность — как острая, так и хроническая. Ее нераспознавание у пациентов с сердечной недостаточностью, обычно имеющих жалобы на одышку, может иметь катастрофические последствия. Исследование функции легких должно проводиться, по крайней мере, ежегодно у пациентов, получающих хроническую терапию амиодароном. Диагноз легочной токсичности следует подозревать у любого пациента с ухудшением симптомов. Врач также должен помнить о других побочных эффектах, таких как нарушения функции щитовидной железы и нарушения со стороны кожи.

### ***Имплантированные дефибрилляторы***

Имеется все больше данных о пользе применения имплантированных дефибрилляторов у пациентов с сердечной недостаточностью. Наиболее убедительные свидетельства получены у пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и низкой фракцией выброса. В идеале, выявление пациентов высокого риска, у которых дефибрилляторы продлевают жизнь, а не процесс умирания, позволит использовать эту технологию с наилучшим соотношением стоимости и эффективности. В исследовании SCD-HeFT доказана польза имплантации дефибриллятора у пациентов с фракцией выброса меньше 35% на фоне ишемии либо неишемического происхождения (32).

## **АНТИКОАГУЛЯЦИЯ**

### ***Варфарин***

Использование варфарина, аспирина и других антитромбоцитарных препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью было предметом многих обсуждений. В большом, плохо сокращающемся желудочке могут формироваться тромбы. Существует опасность эмболии этими тромбами, приводящей к цереброваскулярным катастрофам. К сожалению, использование антикоагулянтов у больных с сердечной недостаточностью поддерживается только лишь ретроспективными исследованиями. В этих исследованиях высказано предположение о возможной положительной роли антикоагуляции. Однако они ограничены вследствие реалистического понимания того, что в неконтролируемых исследованиях антикоагулянты назначались более здоровым пациентам. Это может объяснять достигнутые у них лучшие клинические исходы. Положительный эффект антикоагулянтов не был доказан в контролируемых исследованиях.

Поскольку нельзя игнорировать побочные эффекты варфарина, многие врачи беспокоятся по поводу назначения препарата с возможным вредом при отсутствии четких доказательств пользы от его назначения. Сейчас нет общепринятых рекомендаций относительно антикоагулянтной терапии у пациентов со сниженной систолической функцией и нормальным синусовым ритмом.

Имеются другие группы больных, у которых антикоагулянтная терапия четко показана. Например, у пациентов с фибрилляцией предсердий и заболеванием сердца количество клинических событий уменьшается при назначении эффективной терапевтической дозы варфарина (33). Поскольку риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и застойной сердечной недостаточностью особенно высок, они обязательно должны получать варфарин, помимо случаев наличия серьезных противопоказаний. Дозу варфарина нужно титровать таким образом, чтобы международное нормализованное соотношение (МНС) оставалось в пределах от 2,0 до 3,0.

### **Аспирин**

Еще более проблематичным является применение у больных с сердечной недостаточностью аспирина. Польза аспирина при ИБС четко документирована, и многие пациенты с сердечной недостаточностью получают этот препарат, если у них в анамнезе были инфаркт миокарда и другие ишемические эпизоды.

Однако есть предположения, что аспирин нивелирует некоторые положительные эффекты ингибиторов АПФ. Аспирин может снижать функцию почек у лиц с сердечной недостаточностью, у которых почечная перфузия зависит от простагландинов. Другие неблагоприятные гемодинамические эффекты возникают вследствие вазоконстрикции. Аспирин также ингибирует продукцию брадикинина, что противодействует эффектам ингибиторов АПФ на брадикинин. Влияние брадикинина у пациентов с сердечной недостаточностью (и то, содействует ли он положительным эффектам ингибиторов АПФ) не установлено. Таким образом, наличие неблагоприятных эффектов применения аспирина у больных с сердечной недостаточностью либо пациентов, получающих ингибиторы АПФ, остается невыясненным.

Вполне возможно, что будут доказаны полезные антитромбоцитарные эффекты клопидогреля или тиклопидина, не сопровождающиеся отрицательным влиянием на простагландины или брадикинин. Однако такие положительные эффекты остаются теоретическими, а стоимость этих препаратов обязывает получить доказательства до того, как широко их использовать. Пока такое исследование не будет завершено, пациентам с четкими показаниями для аспирина должен назначаться аспирин. Теоретические сомнения не могут преодолеть известной выраженной пользы применения препарата у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или инфаркт миокарда. Однако профилактическое использование аспирина у больных с сердечной недостаточностью без доказанной ИБС является неуместным.

### **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

Трансплантация сердца сегодня является рутинным и общепринятым путем ведения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозному лечению (табл. 5). Выживание в течение 1 года во многих программах приближается к 90%, что значительно превышает ожидаемый прогноз у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Кроме этого, у пациентов может достигаться существенное уменьшение симптомов, позволяющее возвращаться к работе и функционировать без посторонней помощи.

Клинические исходы у лиц, выживших после трансплантации, свидетельствуют о важных клинических преимуществах этого метода лечения (34). Четыре пятых пациентов, оставшихся в живых после первичной госпитализации, не имеют ограниченной активности через один год. Учитывая, что этих больных перед трансплантацией

**Таблица 5**  
**Показания к трансплантации**

---

Определенные
1. Объем использованного кислорода < 10 мл/кг/мин.
2. Класс IV по NYHA
3. Наличие в анамнезе повторных госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности
4. Рефрактерная ишемия при наличии неоперабельного поражения коронарных артерий и фракция выброса левого желудочка < 20%
5. Повторные симптомные желудочковые аритмии
Возможные
1. Объем использованного кислорода < 14 мл/кг/мин.
2. Класс III–IV по NYHA
3. Недавние госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности
4. Повторные желудочковые аритмии «высокой градации» с семейным анамнезом внезапной смерти
5. Нестабильная стенокардия, не подлежащая АКШ, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике при наличии фракции выброса левого желудочка < 30%
Неадекватные
1. Объем использованного кислорода > 14 мл/кг/мин.
2. Класс I–II по NYHA
3. Фракция выброса левого желудочка < 20%
4. Стабильная стенокардия на нагрузке при наличии фракции выброса левого желудочка > 20%

---

АКШ — аортокоронарное шунтирование. (Адаптировано из источника 35.)

обычно можно было отнести к III–IV классу по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, преимущества представляются очень выраженными. В то же время, у этих пациентов постоянно продолжает сказываться влияние заболевания; лишь 27% возвращаются на работу с полной занятостью.

Причин такого низкого показателя возвращения к работе много, но в значительной степени это можно объяснить осложнениями со стороны трансплантата. Несмотря на улучшающиеся показатели выживания, риски трансплантации остаются существенными; в первый год наиболее тревожны отторжение и инфекции, а с течением времени преобладающими становятся ИБС и новообразования. Действительно, 42% пациентов, переживших первичную госпитализацию, повторно госпитализируются в течение первого года. Кроме того, часто развиваются такие важные хронические заболевания, как почечная недостаточность, гипертонзия и диабет. То есть, подвергнуться трансплантации сердца для пациента — далеко не просто.

Учитывая риски и ограниченное наличие сердец для трансплантации, для этой операции должны отбираться пациенты с крайне неблагоприятным прогнозом и тяжелыми симптомами. Хотя любой пациент с застойной сердечной недостаточностью имеет повышенный риск смерти, тяжесть заболевания прямо определяется риском смерти. По этой причине преимущества относительно показателя смертности можно предполагать только у самых тяжелых пациентов. Поскольку низкая фракция выброса сама по себе не предвещает особенно плохого прогноза, у пациентов с минимальными симптомами шансы на выживание при трансплантации могут не увеличиться.

Очевидно, только у пациентов с тяжелыми симптомами после проведения трансплантации может улучшиться качество жизни. Учитывая заболеваемость, ассоциирующуюся с трансплантацией, обязательно нужно иметь какие-то гарантии пользы для пациента. Отчасти по этой причине обычно выполняют объективную оценку симптомов путем выполнения теста с нагрузкой и метаболическим мониторингом. Пиковое потребление кислорода позволяет отлично документировать ограничение активности; низкий показатель пикового потребления кислорода (ниже примерно 14 мл/кг/мин) свидетельствует о выраженном ограничении функционального

состояния. При оценке пациента с сердечной недостаточностью врач также должен помнить, что сохраняющиеся симптомы одышки и утомляемости могут быть связаны с дезадаптацией. Дифференцировать симптомы сердечной недостаточности и дезадаптации может быть чрезвычайно сложно, и часто диагноз становится очевидным лишь со временем.

Оценку пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить постоянно. Больные, у которых достигнуто существенное улучшение, должны удаляться из списка ожидающих трансплантации. В то же время, состояние пациентов, вначале казавшееся довольно хорошим, может существенно ухудшиться. Хотя психологически может оказаться довольно сложно информировать больного, что операция трансплантации ему больше не нужна, трансплантация сердца «здоровому» пациенту не приносит пользы.

Также неразумно выполнять трансплантацию пациентам с высоким риском осложнений вследствие самой процедуры (35). Высокий риск имеют пациенты с органами поражениями, такими как фиксированная легочная гипертензия, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и заболевание периферических артерий. Аналогично, поскольку короткие эпизоды неприверженности к приему препаратов могут иметь катастрофические последствия, в трансплантации нужно отказываться пациентам без социальной поддержки или не способным тщательно придерживаться режимов лечения. Трансплантация способна оказать невероятный эффект у некоторых пациентов, но также может нанести непоправимый вред при несоответствующем применении.

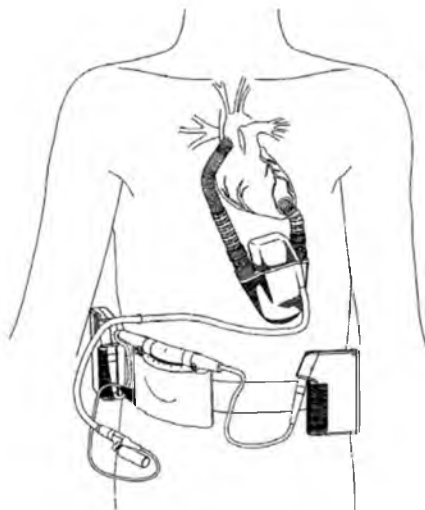
## **МЕХАНИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

### ***Левожелудочковые вспомогательные устройства (рис. 3)***

Механические заменители сердца в случае постоянной имплантации (как левого метода лечения) могли бы стать идеальным решением для пациентов с конечной стадией заболевания сердца. Однако ограниченный запас сердец, доступных для трансплантации, и осложнения, присущие иммуносупрессивной терапии, значительно уменьшают количество больных, которым трансплантация может принести пользу. Недавний прогресс в технологии, включая профилактику тромбоза и уменьшение размеров устройств, приблизил к реальности возможность широкого использования желудочковых вспомогательных устройств. Действительно, в популяции лиц с чрезвычайно высоким риском, клинические исходы у пациентов с имплантированным левожелудочковым вспомогательным устройством (ЛЖВУ) в виде целевого метода лечения были лучше, чем у больных, получавших оптимальное медикаментозное лечение (36). Однако частота осложнений остается высокой, а польза доказана лишь для пациентов, которые могут умереть в любой момент.

ЛЖВУ имплантируют таким образом, что конduit оттока вшивается в верхушку левого желудочка после удаления участка миокарда адекватного размера. После этого конduit притока вшивают в восходящую аорту, а ЛЖВУ имплантируют в области живота, но за пределами брюшины. Желудочковые вспомогательные устройства позволяют выполнять перфузию конечных органов у пациентов, чьи собственные сердца неспособны сокращаться адекватно.

В настоящее время имплантация большинства вспомогательных устройств является мостиком к проведению трансплантации. Вначале эти устройства использовались лишь в условиях стационара. Однако сегодня пациенты могут отправляться



**Рис. 3.** Размещение канюль притока и оттока, камеры насоса и внешних контролирующих приборов в портативном левожелудочковом вспомогательном устройстве. (Адаптировано из источника 41.)

домой до момента, пока не появится трансплантат. Учитывая длинные листы ожидания и, как следствие, увеличение периода до получения трансплантата даже для самых тяжелых госпитализированных больных, механическая поддержка стала неотъемлемым средством поддержания жизни пациента до появления трансплантата. Кроме того, обеспечиваемый устройством нормальный сердечный выброс может вызвать обратное развитие хронических проблем (таких как органная недостаточность, анорексия и мышечная слабость) и улучшить исходы трансплантации после ее выполнения.

Наконец, вполне вероятно, что эти устройства станут альтернативой трансплантации, а не просто мостиками к ней. У некоторых пациентов они могут обеспечить возможность ремоделирования сердца, и после определенного времени их можно будет удалить. Однако у большого числа больных, не способных получить трансплантат вследствие медицинских причин или недостаточного количества сердец для трансплантации, их постоянное использование может сохранять жизнь. В настоящее время лишь самые тяжелые пациенты получают ЛЖВУ как постоянный целевой метод лечения.

### **Реконструктивные операции на митральном клапане**

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью часто имеют выраженную митральную регургитацию, вызванную дилатацией кольца митрального клапана. Регургитация может существенно ухудшать основную проблему, вызывая повышенное давление в легочных сосудах и снижая кровоток вперед. Если больной может перенести операцию, польза от хирургического уменьшения обратного тока крови является очевидной.

Раньше считалось, что такие операции сопряжены со слишком высоким риском у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Действительно, поскольку вследствие митральной регургитации может существенно повышаться фракция выброса левого желудочка, у лиц с митральной регургитацией сложно оценить истинную степень дисфункции миокарда. Кроме того, у больных с очень плохой функцией миокарда имеется повышенный риск не пережить хирургическое вмешательство или не достигнуть существенного улучшения функции сердца. Однако сейчас несколько хирургов сообщают о великолепных исходах коррекции митральной регургитации с помощью митральной аннулопластики, даже у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка (37). Для того чтобы оценить роль метода митральной аннулопластики у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, необходимо выяснить факторы, предвещающие лучший исход такого хирургического вмешательства.

### **Ресинхронизация**

Идея о том, что природа волны сокращения при каждой систоле может влиять на эффективность сердечных сокращений и сердечный выброс, привела к исследованию методики, при которой сокращение инициируется более физиологически у пациентов с сердечной недостаточностью и удлинненным интервалом QRS. Широкомасштабные исследования свидетельствуют, что по меньшей мере некоторые больные могут извлечь пользу (38). Хотя сложность сделать такие исследования «слепыми», а также использование суррогатных конечных точек обусловили неясность относительно выбора оптимальных пациентов, есть данные, что большая польза может быть достигнута у пациентов со значительно удлинненным интервалом QRS. Поэтому в настоящее время наилучшими кандидатами для ресинхронизации (бивентрикулярной кардиостимуляции) считаются симптомные пациенты с длительностью QRS более 140 мс. Обычно ресинхронизацию выполняют в комбинации с имплантацией дефибриллятора. В исследовании COMPANION изучалось влияние имплантации дефибриллятора и ресинхронизации на показатель смертности. Ресинхронизация улучшила выживание, и большинство врачей считают это дополнением к эффекту дефибриллятора.

### **ВМЕШАТЕЛЬСТВА С УЧАСТИЕМ МЕДСЕСТЕР**

Одним из наиболее важных вмешательств, используемых для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, является наблюдение в динамике и устранение проблем до возникновения серьезной декомпенсации. Эта философия лежит в основе многих медсестринских вмешательств. Использование регулируемой медицинской помощи (managed care) позволило сделать вывод, что предупреждение госпитализаций путем тщательного наблюдения экономит деньги, и пациенты при этом чувствуют себя лучше.

Оптимальные средства тщательного наблюдения неизвестны. Во многих исследованиях сообщается о пользе комбинированных подходов: частые визиты медсестры, легкий доступ к знающему врачу, образование, модификация диеты и социальная помощь (39). Использовалось активное наблюдение в динамике с частыми визитами медсестры домой, транстелефонным мониторингом и созданием клиник сердечной недостаточности. Есть данные об успехе таких подходов (обычно в неконтролируемых исследованиях). Использовался персонал от опытных мед-



сестер, знающих проблему сердечной недостаточности, до менее осведомленных лиц, которые задавали несколько записанных ключевых вопросов.

Как бы это ни выполнялось, устранение состояний перегрузки жидкостью до возникновения отека легких и контроль того, что пациентам выписаны средства с доказанной эффективностью (и приема этих препаратов), позволяют избежать обострений сердечной недостаточности и госпитализаций. Расходы на амбулаторную помощь неизбежно позволят уменьшить общие расходы.

### **ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА**

Низкая толерантность к физическим нагрузкам часто является результатом сниженного мышечного тонуса, дезадаптации, анорексии и недостаточного питания. Хотя сниженный сердечный выброс и повышенное давление в левом желудочке и легочных сосудах вначале ограничивают переносимость нагрузок у пациентов с сердечной недостаточностью, улучшение систолической функции не приводит к незамедлительному восстановлению нормальной толерантности к нагрузке. Действительно, старая философия ограничения физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью привела к тому, что пациенты, получающие медикаментозное лечение, были неспособны улучшить свой функциональный статус. Сейчас хорошо известно, что постоянная физическая нагрузка улучшает функцию мышц (и, возможно, сосудов), обеспечивая лучшее качество жизни.

Во многих исследованиях показано, что формализованные программы физической нагрузки приводят к увеличению потребления кислорода и улучшению толерантности к физической нагрузке. К сожалению, остается под вопросом, насколько применимы результаты этих исследований. Часто включались мотивированные молодые пациенты, а приверженность более тяжелых больных и пожилых пациентов может существенно отличаться. Кроме того, неизвестно, оправданы ли расходы, ассоциирующиеся с такими программами. Многообещающими, но дорогими являются формальные кардиальные программы с мониторингом. Кроме того, не было продемонстрировано, что они улучшают безопасность физических нагрузок.

Остается без ответа еще один вопрос, должна ли физическая нагрузка быть аэробной. Традиционно считалось, что изометрическая нагрузка противопоказана пациентам с сердечной недостаточностью. Врачи опасались вредного воздействия увеличения постнагрузки, индуцированного изометрическими упражнениями. Однако это никогда не проверялось. В настоящее время можно сделать вывод, что аэробная нагрузка должна поощряться в любых возможных условиях.

### **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

#### ***Кознзим Q10***

Гипотезы, лежащие в основе использования коэнзима Q10 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, самые разнообразные. Кознзим Q10 считается антиоксидантом, применение которого предупреждает перекисное окисление липидов. Возможно, более ценной является его роль в переносе электрона в пределах респираторной цепи с возможностью влияния на окислительное фосфорилирование. Этот препарат захватил воображение многих пациентов и широко применялся, несмотря на дороговизну.

Однако проведено мало контролируемых исследований, и их результаты противоречивы. В то же время, объем исследований небольшой, и, возможно, есть группы

**Таблица 6**  
**Рутинное лечение застойной сердечной недостаточности в 2004 году**

Доказанная терапия:	
Ингибиторы АПФ	Лизиноприл 20–40 мг 1 раз в день, каптоприл 25–50 мг 3 раза в день, эналаприл 10–40 мг 2 раза в день или эквиваленты
Диуретики	Фуросемид по необходимости или другие диуретики
Бета-блокаторы	Метопролол XL, карведилол или бисопролол
Спиронолактон	25 мг
Может быть полезным у отдельных пациентов:	
Дигоксин	0,125–0,25 мг
Блокаторы рецепторов ангиотензина	
Варфарин	
Амиодарон	
Аспирин	
Ресинхронизация	
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	

Все перечисленные средства должны рассматриваться для всех пациентов с сердечной недостаточностью.

пациентов, которые могут получить пользу от применения препарата. В настоящее время риски использования коэнзима Q10 небольшие, а его польза подвергается сомнению. Врачи и пациенты должны осознавать, что высокие дозы, использованные в исследованиях, очень дорогие для такого недоказанного способа лечения.

### **Питание**

Функциональное состояние зависит от статуса питания пациентов, а кахексия отражает повышенную смертность и заболеваемость. Например, у пациентов с меньшей мышечной массой функциональное состояние хуже. Однако неизвестно, вызывает ли кахексия плохие клинические исходы, или просто отражает тяжесть заболевания. Ряд исследовательских подходов к этой проблеме связан с изучением влияния улучшения питания на предупреждение эффектов кахексии.

Самое простое средство улучшения питания — обеспечить пациента дополнительными питательными ингредиентами. Адекватное питание должно поощряться у всех пациентов, однако нет доказательств того, что это может оказать существенное влияние на пациентов с сердечной недостаточностью. Поэтому исследуются другие подходы, в частности применение анаболических гормонов. Теоретически гормон роста и другие анаболические стероиды способны улучшить функцию сердца и периферических мышц. Еще один подход к улучшению статуса питания состоит в предупреждении кахексии. Поскольку цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), могут вызывать анорексию и другие потенциальные негативные эффекты, их антагонисты могли бы улучшить питание. Однако исследования ФНО-связывающих протеинов не улучшили клинических исходов. Хотя важность питания не вызывает сомнения, четко не известно, позволит ли коррекция его как первичной проблемы улучшить состояние пациентов с сердечной недостаточностью.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ (табл. 6)**

Лечение застойной сердечной недостаточности требует тщательного наблюдения в динамике, внимания к деталям и умения внимательно слушать пациента. К счастью, тщательно спланированные исследования привели к появлению эффективных методов лечения этих пациентов, а оставшиеся вопросы могут и должны ре-

шаться способами, приводящими к доказательной медицине. Врачи должны учиться на примере этих исследований, лечить пациентов препаратами, для которых имеются доказательства эффективности в соответствующих дозах. Лечение может влиять как на симптомы, так и на смертность, но врач должен понимать влияние лечения на оба параметра.

## ЛИТЕРАТУРА

- Malsel AS, Krishnaswamy P, Novak RM, et al. Measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
- Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146–150.
- Pfif B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
- Cutler MS, Caffiri RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541–1547.
- Vargo DL, Brater DC, Rudy DW, Swan SK. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1032–1037.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246–253.
- Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004;110:1620–1625.
- Labbate A, Emdin M, Piacenti M, et al. Ultrafiltration: a rational treatment for heart failure. *Cardiology* 1989;76:384–390.
- Hricik DE. Captopril-induced renal insufficiency and the role of sodium balance. *Ann Int Med* 1985;103:222–223.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1434.
- Gottlieb SS, Robinson S, Weir MR, et al. Determinants of the renal response to ACE inhibition in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1992;124:131–136.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
- McMurray JJV, Ustergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.
- CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
- Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J, et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1182–1188.
- Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289:712–718.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1987;336:525–533.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *RADIANCE Study*. *N Engl J Med* 1993;329:1–7.
- Packer M, Carver JR, Rodehorst RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468–1475.
- Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vasarinone among patients with severe heart failure. *Vasarinone Trial Investigators*. *N Engl J Med* 1998;339:1810–1816.
- Liu M, Stevenson W, Stevenson L, et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675–1680.
- Doval HC, Nui DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344:493–498.
- Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–638.
- Brann WB, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:374–382.
- Miller LW, Kubo SH, Young JB, et al. Report of the Consensus Conference on Candidate Selection for Heart Transplantation—1993. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:562–571.

36. Rose EA, Gellins AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
37. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:966–969.
38. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
39. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190–1195.
40. Hjalmarson E, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2003;283:1295–1302.
41. Hirsch DJ, Cooper JR. Cardiac failure and left ventricular assist devices. *Anesthesiol Clin N Am* 2003;21:625–638.
42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
43. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *V. HeFT III. Circulation* 1997;96:856–863.
44. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766.
45. Gottlieb SS. Diuretics. In: Hosenpud JD, Greenberg B, eds. *Congestive Heart Failure, 2nd ed. Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Comprehensive Approach to Management*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 421–433.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001;104:2996–3007.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АМК — азот мочевины крови
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ЛЖВУ — левожелудочковое вспомогательное устройство
- МНП — мозговой натрийуретический пептид
- МНС — международное нормализованное соотношение
- ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$
- CHF-STAT — Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure; Исследование влияния антиаритмической терапии на выживание при сердечной недостаточности
- COMPANION — Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; Сравнение медикаментозной терапии, водителей ритма и дефибрилляции при сердечной недостаточности
- DIG — The Digitalis Investigation Group; Группа исследования дигиталиса
- GESICA — The Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina; Группа исследования выживания при сердечной недостаточности в Аргентине
- MERIT — The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial; Рандомизированное интервенционное исследование метопролола CR/XL
- CONSENSUS — Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; Кооперированное Северно-Скандинавское исследование влияния эналаприла на выживание
- RALES — The Randomized Aldactone Evaluation Study; Исследование рандомизированной оценки альдактона
- SCD-HeFT — The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; Внезапная сердечная смерть в исследовании сердечной недостаточности
- V-HeFT — The Vasodilator Heart Failure Trial; Исследование вазодилатора при сердечной недостаточности



# VI

---

## **ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА**

---

# 21

## Врожденные пороки сердца

*Julien I. E. Hoffman, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Значимые хромосомные аномалии являются причиной 5–8% врожденных пороков сердца (ВПС). Небольшое количество врожденных аномалий является следствием влияния тератогенных факторов, таких как алкоголь, литий, ретиноевая кислота, или мутаций отдельных генов. Однако большинство пороков представляет собой случайность или результат взаимодействия генетических аномалий с факторами окружающей среды.

Сразу после рождения около 3% младенцев имеют мелкий дефект межжелудочковой перегородки (МЖП); как правило, такие дефекты спонтанно закрываются в течение первого года жизни и не представляют какой-либо существенной клинической проблемы. Еще у 1% новорожденных имеется двустворчатый, но не стенотический аортальный клапан, который редко вызывает проблемы в детстве, но может подвергаться кальцификации или дегенерации в более позднем возрасте. Около 1% рожденных живыми детей имеют различные типы классических ВПС: шунты слева направо у 60–70%, обструктивные пороки приблизительно у 15–20% и шунты справа налево с цианозом у 20–25% детей (1). Четвертая, самая малочисленная группа, характеризуется врожденным аномальным отхождением коронарных артерий (табл. 1).

Несмотря на доступность в наше время усовершенствованных методов лечения, не все пациенты с пороками доживают до взрослого возраста. Даже после успешной хирургической коррекции порока могут развиваться поздние осложнения, требующие внимания медиков. Данные о выживаемости в различные возрастные периоды и, следовательно, числе больных, доживающих до взрослого периода жизни, приведены Hoffman и соавт. (2).

### ПОРОКИ С ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ СЛЕВА НАПРАВО

#### *Претрикуспидальные шунты*

Когда через несколько недель после рождения правый желудочек становится более растяжимым, чем левый желудочек, происходит шунтирование крови слева направо через дефект межпредсердной перегородки (МПП) или через аномальные легочные вены. Если легочный кровоток более чем вдвое превышает системный, правое предсердие и желудочек увеличиваются и становятся гиперактивными, наблюдается выраженная пульсация в 3–5 межреберьях слева от грудины, а также кардиомегалия и усиленный сосудистый рисунок легких на рентгенограмме грудной клетки. При сбросе крови через дефект МПП шум не прослушивается, однако увеличенный легочной кровоток приводит к возникновению систолического шума изгнания крови через клапан легочной артерии умеренной интенсивности; также иногда выслушивается среднедиастолический шум на трикуспидальном клапане. У взрослых крупного телосложения с большими грудными клетками подобные физикальные

**Таблица 1**  
**Частота врожденных пороков сердца**

Порок	Частота на миллион рожденных живыми (% от всех ВПС)		Относительная частота у взрослых
	В среднем (%)	75-й перцентиль (%)	
<b>А. Шунты слева направо</b>			
1. Претрикуспидальные			
Дефект межпредсердной перегородки	564 (7)	1059 (10)	Часто
Атриовентрикулярная коммуникация (частичная)	84 (1)		Нечасто
Частично атипичное впадение легочных вен	?		Редко
2. Посттрикуспидальные			
Дефект межжелудочковой перегородки	2829 (37)	4482 (42)	Часто
Открытый артериальный проток	567 (7)	782 (7)	Часто
Атриовентрикулярная коммуникация (полная)	242 (3)	340 (3)	Редко
<b>Б. Чистые обструктивные пороки</b>			
Стеноз легочной артерии	532 (7)	836 (8)	Часто
Аортальный стеноз	256 (3)	388 (4)	Часто
Коарктация аорты	356 (5)	492 (5)	Часто
<b>С. Шунты справа налево (цианотические)</b>			
Транспозиция магистральных сосудов	303 (4)	388 (4)	Редко
Тетрада Фалло	356 (5)	577 (5)	Редко+
Общий артериальный ствол	94 (1)	136 (1)	Редко
Гипоплазия левых отделов сердца (аорты, атрезия митрального клапана)	226 (3)	279 (3)	Очень редко
Гипоплазия правых отделов сердца (атрезия трикуспидального клапана, атрезия легочной артерии)	160 (2)	224 (2)	Редко
Двуприточный левый желудочек (общий желудочек)	85 (1)	136 (1)	Редко+
Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка	127 (2)	245 (2)	Редко
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	91 (1)	120 (1)	Редко
<b>Д. Аномалии коронарных артерий</b>			
Отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии			Редко
Отхождение левой коронарной артерии от правого синуса Вальсальвы			Редко
Отхождение правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы			Редко
Все ВПС	7669	10567	
Двустворчатый нестенотический аортальный клапан	9244	13817	

Показатели средних величин и 75-го перцентиля получены из источника 1.

Не учтены другие повреждения, а также сочетания нескольких пороков.

Цифры в скобках являются процентом пороков, представленных в таблице.

Редко+: редко наблюдается у взрослых, но чаще, чем другие редкие формы ВПС.

находки могут отсутствовать. Давление в легочной артерии, как правило, нормальное, поэтому акцент II тона над клапаном легочной артерии умеренный. Однако всегда выслушивается широкое фиксированное раздвоение второго тона над легочной артерией. При наличии первичного дефекта МПП (частичная атриовентрикулярная (АВ) коммуникация) также может выслушиваться шум митральной недостаточности и иногда шум мелкого дефекта МЖП.

У детей с вторичными дефектами МПП или частичным аномальным дренажем легочных вен симптоматика, как правило, отсутствует. Такие пациенты составляют одну из самых многочисленных групп больных с нелечеными ВПС, которые наблю-



даются в клиниках для взрослых. Если большой дефект МПП не закрыт, у пациентов может развиваться застойная сердечная недостаточность или склероз легочных артериол, преимущественно по достижении 20-летнего возраста (3). В позднем периоде может развиваться митральная недостаточность, а также тромбоз крупных легочных артерий. У таких больных часто имеют место тяжелые формы предсердных аритмий, а у некоторых из них случаются инсульты вследствие парадоксальных эмболий. Поэтому любому пациенту с большим дефектом МПП (при наличии дилатации правого желудочка) требуется профилактическое закрытие дефекта хирургическим путем или при введении с помощью катетера специального приспособления, закрывающего дефект.

У пациентов с небольшими дефектами МПП существует риск развития только парадоксальных эмболий. При таких дефектах рекомендуется эндоваскулярное закрытие с помощью катетерного приспособления.

Пациенты с частичной АВ коммуникацией требуют хирургической коррекции, которая сопровождается низким уровнем оперативной летальности и благоприятными отдаленными результатами, поскольку без лечения в раннем взрослом периоде у них часто развиваются тяжелые аритмии или застойная сердечная недостаточность. Иногда может возникать необходимость в поздних повторных операциях по поводу пластики митрального клапана или устранения субаортального стеноза.

### ***Посттрикуспидальные шунты***

#### **Общая патофизиология**

Степень шунтирования и его влияние на сердце и легкие зависят от размера сообщения между двумя кругами кровообращения и сопротивления легочных сосудов. Мелкий дефект МЖП или открытый артериальный проток (ОАП) диаметром меньше 3 мм сопровождаются лишь незначительным шунтированием крови слева направо. У пациента отсутствуют симптомы. За исключением отчетливого и характерного шума сердце и легкие выглядят нормальными во время проведения клинического, рентгенологического и электрокардиографического исследований. При эхокардиографическом исследовании подтверждается наличие небольшого шунта, нормальных показателей систолического давления в правом желудочке и легочной артерии, а также нормальных размеров камер сердца.

Большой дефект обуславливает шунтирование крови слева направо, как только у новорожденного снижается сопротивление легочных сосудов, и систолическое давление в правом желудочке и легочной артерии быстро достигает системного уровня. При полной АВ коммуникации, которая также носит название дефекта эндокардиальных подушек, общим предсердно-желудочковым сообщением или общим АВ каналом, в связи с сопутствующим шунтированием крови слева направо на предсердном уровне часто выслушивается среднедиастолический шум на трикуспидальном клапане, а второй тон сердца имеет широкое фиксированное раздвоение, характерное для дефекта МПП. Для пороков с большими дефектами характерно развитие тяжелой сердечной недостаточности в раннем грудном возрасте, и без хирургического лечения такие пациенты либо умирают, либо у них развивается склероз легочных артериол.

Дефекты средних размеров сопровождаются шунтированием крови слева направо средней степени, а систолическое давление в легочной артерии ниже значения половины системного систолического давления. Симптомы могут варьировать от незначительной утомляемости и одышки при физических нагрузках до умеренно выраженной сердечной недостаточности. Гиперактивность левого желудочка достигает

средней степени, он расширен и гипертрофирован. При ОАП правый желудочек не расширен, поскольку шунтируемый объем крови не проходит через него, однако он умеренно расширен и гиперактивен при дефекте МЖП или АВ коммуникации в связи с тем, что шунтирование происходит из левого желудочка в правый; правый желудочек гиперактивен и умеренно гипертрофирован при всех упомянутых пороках. Второй тон сердца может быть звучным, также иногда выслушивается мягкий среднедиастолический шум на верхушке. Сосудистый рисунок легких умеренно усилен.

При высоком сопротивлении легочных сосудов шунтирование крови слева направо может быть незначительным или вообще отсутствовать, независимо от величины дефекта; иногда даже может наблюдаться шунтирование крови справа налево. Левый желудочек нормальный, однако слева от грудины выявляется усиленный сердечный толчок вследствие систолической гипертензии в правом желудочке и легочной артерии. Тон закрытия клапана легочной артерии очень громкий, и может выслушиваться ранний систолический щелчок выброса. В раннюю диастолу вдоль левого края грудины можно выслушать дующий высокочастотный шум недостаточности клапана легочной артерии (шум Грехема-Стилла). При рентгенографии органов грудной клетки обнаруживаются закругленный и увеличенный правый желудочек, а также увеличенные центральные легочные артерии, но редкие и узкие периферические артерии (вид «деревя зимой»). На электрокардиограмме имеют место признаки гипертрофии правого желудочка. Локализация дефекта определяется с помощью эхокардиографии.

Описанные признаки общие для всех посттрикуспидальных шунтов. Однако каждый порок имеет свои отличительные особенности.

### **Дефект межжелудочковой перегородки**

После первого полугодия жизни 85% дефектов МЖП являются перимембранозными и локализируются в мембранозной части перегородки, которая находится под аортальным и трикуспидальным клапанами. Еще 5–10% затрагивают мышечную часть перегородки; при обоих типах локализации часто наблюдается спонтанное закрытие. Небольшое количество дефектов МЖП, расположенных в приточном отделе перегородки под трикуспидальным клапаном, всегда большие по размеру, никогда спонтанно не закрываются и требуют хирургического закрытия в раннем грудном возрасте. Другая группа дефектов, локализующихся в выходном тракте под клапаном легочной артерии, называется надгребешковыми, инфундибулярными или субартериальными дефектами с двойным отношением. При таких дефектах створка аортального клапана (некоронарная или иногда правая коронарная створка) остается без поддержки, она пролабирует в дефект и вызывает его частичную окклюзию, так что шунтирование крови слева направо является незначительным, даже при наличии большого дефекта МЖП. Практически всегда наблюдается прогрессирующий пролапс створки аортального клапана, вследствие чего возникает аортальная недостаточность; створка может быть повреждена, и в таком случае требуется протезирование аортального клапана. Подобная локализация дефектов МЖП наблюдается приблизительно у 5% лиц белой расы и афроамериканцев и у около 35% китайцев и японцев. Поскольку при таком пороке существует риск повреждения аортального клапана, тщательное выяснение вопроса о локализации дефекта с помощью эхокардиографии является очень важным для каждого пациента с дефектом МЖП.

Крошечные дефекты МЖП, меньше 2 мм в диаметре, сопровождаются мягким, высокочастотным систолическим шумом с локализацией в нижней части левого края грудины. Мелкие и среднего размера дефекты МЖП сопровождаются типичным громким и грубым систолическим шумом, как правило, пансистолическим, пе-

рекрывающим первый тон сердца; такой шум лучше всего прослушивается у нижней части левого края грудины. При локализации дефекта МЖП в выходном тракте шум может выслушиваться в верхней части левого края грудины, однако данный признак не является надежным. О размерах дефекта МЖП и объеме шунтируемой крови следует судить не по шуму, а по активности сердца и по пальпации прекордиальной области. При наличии большого дефекта МЖП и высокого сопротивления легочных сосудов систолический шум становится мягким и коротким, поскольку имеется очень незначительный шунт слева направо через большой дефект, а шунтирование крови через дефект МЖП справа налево вызывает лишь незначительный шум или вообще не сопровождается таковым.

Поскольку 70–80% дефектов МЖП закрываются спонтанно, начальное лечение является консервативным. При мелких дефектах требуется только профилактика инфекционного эндокардита. Дети в возрасте до одного года с большими дефектами МЖП, сопровождающимися симптоматикой, как правило, реагируют на дигоксин, диуретики и снижение постнагрузки, а также поддержание нормальной концентрации гемоглобина. В случае неэффективности медикаментозной терапии следует закрыть дефект МЖП хирургическим путем, данное вмешательство сопровождается крайне низкой степенью оперативной летальности и отличными отдаленными результатами. Часто в возрасте около одного года у пациентов наблюдается клиническое улучшение. Такие изменения могут быть следствием либо уменьшения размеров дефекта, либо раннего склероза легочных артериол и поэтому должны вызвать настороженность, а значит, необходимость углубленного обследования. У незначительного числа пациентов большие шунты, а давление в легочной артерии — низкое, с полным отсутствием либо минимальными симптомами. Если их дефекты не закроются спонтанно в течение нескольких лет, дефект МЖП следует закрыть хирургически для сохранения оптимальной функции желудочков.

### **Открытый артериальный проток**

Присутствует постоянный «машинный» или наподобие «поезд в туннеле» шум, который лучше всего выслушивается под левой ключицей. Размер ОАП и объем шунтируемой крови определяются не по шуму, а по сопутствующим клиническим показателям: большой проток сопровождается громким вторым тоном сердца, «скачущим» пульсом, а также гипертрофией и расширением левого желудочка при клиническом, рентгенологическом, электрокардиографическом и эхокардиографическом исследовании. Закрытие этих дефектов проводится в случае больших шунтов во избежание сердечной недостаточности и склероза легочных артериол, а при мелких шунтах — для профилактики инфекционного эндокардита. Дефекты диаметром до 5 мм закрываются при катетеризации сердца пружинками или другими устройствами либо иногда с помощью торакоскопических процедур. Большие дефекты закрываются хирургическим путем с использованием открытой торакотомии или иногда путем введенных с помощью катетера устройств. Результат операций, как правило, успешный.

### **Полная атриовентрикулярная коммуникация**

У таких пациентов в раннем возрасте возникает значительная перегрузка объемом с развитием застойной сердечной недостаточности и склероза легочных артериол уже через несколько месяцев после рождения. Выживаемость без операции существенно ниже. Оперативное вмешательство включает закрытие межпредсердного и межжелудочкового дефектов, а также пластику расщепленных АВ клапанов. Достаточно часто возникают поздние клапанные осложнения и необходимость в повторных операциях, возможно также возникновение полной АВ блокады.

## **СКЛЕРОЗ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИОЛ**

Любое значимое шунтирование крови слева направо (изолированное или в комбинации с шунтом справа налево) может привести к склерозу легочных артериол. При высоком давлении в легочной артерии мелкие легочные артерии утолщаются в связи с увеличением количества и гипертрофией гладких мышечных элементов в средней оболочке, и такие мышечные элементы распространяются по сосудистому дереву более дистально, чем у здоровых детей (4, 5). Увеличенный легочный кровоток приводит к патологическому стрессу надрыва, повреждающему эндотелиальные клетки. Происходит активация местной эластазы, которая повреждает внутреннюю эластическую оболочку мелких легочных артерий (6). Эндотелиальная дисфункция вызывает агрегацию тромбоцитов и макрофагов, высвобождающих цитокины, проникающие в среднюю оболочку и индуцирующие трансформацию гладкомышечных клеток в фибробластоподобные клетки; последние мигрируют в интиму и приводят к ее утолщению, суживая таким образом просвет сосуда. Указанные клетки секретируют гиалинизирующий коллагеноподобный материал, который в дальнейшем замещает их. В конце концов, возникает окклюзия мелких артерий. Кроме того, рост новых легочных артерий после рождения угнетается, так что происходит не только сужение или окклюзия мелких артерий, но и их количество может составлять всего лишь одну треть от нормального.

Подобные изменения начинаются еще на первом году жизни, за исключением дефекта МПП, при котором они редко проявляются до двадцатилетнего возраста. Как только изменения в сосудах начались, они прогрессируют, хотя хирургическое закрытие дефекта в возрасте до 2 лет может предотвратить повреждение вновь сформированных сосудов.

По мере прогрессирования заболевания сопротивление легочных сосудов возрастает, степень шунтирования крови слева направо уменьшается и, в конце концов, формируется шунт справа налево (синдром Эйзенменгера). На этой стадии закрытие дефекта опасно. Даже если пациент выживает после операции, высокое фиксированное сопротивление легочных артериол ограничивает отток крови из правого желудочка в легочную артерию при увеличении венозного возврата (например, при физической нагрузке), поэтому может возникать острая правожелудочковая гипертензия, сердечная недостаточность или фатальные аритмии. Более того, увеличение массы миокарда правого желудочка требует увеличения коронарного кровотока, и любое снижение давления в аорте может вызвать острую правожелудочковую недостаточность или аритмию. Состояние некоторых пациентов улучшалось после создания дефекта МПП, но для большинства единственным шансом является пересадка легких. У таких пациентов наблюдается цианоз, но достаточно часто они относительно неплохо себя чувствуют до третьего или четвертого десятилетия жизни (7). Большинство таких пациентов умирает внезапно (вероятно, вследствие аритмий) или от застойной сердечной недостаточности, а иногда они умирают от кровоизлияния или абсцесса мозга. Довольно часто наблюдается смерть во время беременности (8, 9).

## **ОБСТРУКТИВНЫЕ ПОРОКИ**

### ***Клапанный стеноз легочной артерии***

У большинства пациентов присутствует умеренный клапанный стеноз легочной артерии, который не сопровождается симптомами. При этом наблюдается различная степень гипертрофии правого желудочка с усиленным сердечным толчком в 3–5 межреберьях слева от грудины и типичные изменения на электрокардиограмме и

рентгенограмме органов грудной клетки. Легочный компонент второго сердечного тона звучит мягко и с запаздыванием (широко раздвоенный второй тон сердца), но степень раздвоения варьирует с дыханием. Во втором межреберье по левому краю грудины, как правило, выслушивается ранний систолический щелчок выброса, который может варьировать с дыханием и является следствием постстенотического расширения легочной артерии. Наблюдается характерный грубый продолжительный шум выброса. По мере усугубления тяжести стеноза период выброса крови из правого желудочка увеличивается. При этом усиливается раздвоение второго тона, шум становится более продолжительным и его пик смещается в направлении второго тона, а частотный компонент шума возрастает, поскольку необходима более высокая скорость кровотока, чтобы нормальный ударный объем крови прошел через суженное отверстие. Подобные изменения — надежный показатель тяжести стеноза, что подтверждается при выполнении эхокардиографии. Иногда вторичная инфундибулярная гипертрофия может усиливать обструкцию. Пациентам с выраженной гипертрофией правого желудочка можно выполнять расширение отверстия с помощью баллонной вальвулотомии, эффективность которой равна хирургическому вмешательству и которая полностью его заменила, за исключением случаев дисплазии клапана. Отдаленные результаты отличные, за исключением небольшого числа взрослых пациентов с персистирующей дисфункцией правого желудочка.

### ***Клапанный стеноз аорты***

В молодом возрасте большинство пациентов страдает легким или средней тяжести клапанным стенозом аорты, и симптоматика, как правило, отсутствует. У них выслушивается систолический шум выброса с максимумом в любой точке между верхушкой сердца и верхней частью правого края грудины, и в той же точке выслушивается ранний систолический щелчок выброса, который не варьирует в процессе дыхания. Второй тон сердца — нормальный, но первый тон сердца при тяжелом стенозе — мягкий. Степень гипертрофии левого желудочка можно определить при пальпации или диагностировать по электрокардиограмме, но пальпация, шум и электрокардиограмма не являются надежными критериями оценки тяжести стеноза. Инверсия зубцов Т в левых грудных отведениях при нагрузке — предиктор тяжести стеноза, однако не исключены ложноотрицательные результаты. Единственным эффективным неинвазивным диагностическим тестом является эхокардиография, которую следует проводить не реже одного раза в год; также может стать необходимым ежегодное проведение нагрузочных проб.

В случае отсутствия значимой аортальной недостаточности эффективно выполнение баллонной вальвулотомии, которую можно легко повторить. К сожалению, аортальный клапан, как правило, — двустворчатый или одностворчатый, и часто формируется его повторная обструкция. В конце концов, может возникнуть необходимость замены клапана в связи с его кальцификацией или выраженной недостаточностью. Замена, как правило, производится с использованием аортального гомотрансплантата, иногда с использованием механического протеза; все чаще выполняется операция Росса, при которой нативный клапан легочной артерии перемещается в аортальную позицию, а гомотрансплантат устанавливается на место клапана легочной артерии. Ранние результаты всех упомянутых операций хорошие, но только менее 25% пациентов живут в течение 25 лет без повторной вальвулотомии, замены клапана, возникновения застойной сердечной недостаточности или инфекционного эндокардита, который чаще наблюдается после вальвулотомии, нежели до нее.

Двустворчатые аортальные клапаны без стенозирования, которые являются наиболее распространенным врожденным пороком сердца, могут не сопровождаться симптомами в течение многих десятилетий, но повышают риск инфекционного эндокардита. Большинство из них, в конце концов, кальцифицируются с формированием обструкции, зачастую на протяжении 1–2 лет, или в ряде случаев возникает аортальная недостаточность.

### ***Субаортальный стеноз***

Иногда непосредственно под аортальным клапаном находится мембранозное, фиброзное или фиброзномышечное кольцо, которое является либо изолированным, либо может сочетаться с другими пороками, чаще всего с дефектом МЖП. Может наблюдаться аортальная недостаточность, возможно, вследствие повреждения аортального клапана струей крови высокой скорости, образующейся в месте сужения. Клинически данный порок подобен клапанному стенозу аорты, поэтому для их дифференциации необходимо проведение эхокардиографии. Баллонная вальвулотомия гораздо менее эффективна, чем при клапанном стенозе, и может потребоваться хирургическое иссечение мембраны. Полное устранение обструкции произвести сложно, поскольку стеноз часто затрагивает септальную створку митрального клапана, и рецидивы стеноза наблюдаются часто.

### ***Надклапанный аортальный стеноз***

Наблюдается редко и часто ассоциируется с синдромом Вильямса (инфантильная гиперкальциемия, задержка умственного развития, лицо эльфа). Сужение может быть локальным или, наоборот, длинным и диффузным; оно может затрагивать устья коронарных артерий. Клинические признаки порока напоминают картину клапанного стеноза аортального клапана, но отсутствует щелчок выброса. Часто систолическое давление может быть примерно на 15 мм рт. ст. выше на правой руке по сравнению с левой, что является следствием направления струи кровотока, проходящей через сужение. При наличии выраженного стеноза показано хирургическое лечение. Может наблюдаться сужение других артерий.

### ***Коарктация аорты***

Данный порок представляет собой ограниченное сужение аорты сразу после отхождения левой подключичной артерии. У большинства пациентов симптоматика отсутствует, хотя у некоторых может быть застойная сердечная недостаточность; перемежающаяся хромота наблюдается редко. Основными клиническими проявлениями являются гипертензия в верхней части туловища с ослабленной пульсацией и сниженным давлением на ногах; уровни диастолического давления часто сопоставимы на руках и ногах, но систолическое давление существенно отличается. У большинства пациентов можно пропальпировать коллатеральные артерии вокруг лопаток. Клинически и на электрокардиограмме выявляется гипертрофия левого желудочка, но без инверсии зубца Т. Систолический или постоянный шум лучше всего прослушивается в среднем отделе спины. Иногда выслушивается средне-диастолический шум на верхушке, несмотря на отсутствие митрального стеноза. На рентгенограмме органов грудной клетки наблюдается расширение восходящей аорты, а также нисходящей аорты ниже участка коарктации; на обычной рентгенограмме сужение в виде песочных часов проявляется в виде цифры «3». Подтвердить диагноз можно при эхокардиографии путем демонстрации замедленного периода ускорения кровотока в нисходящей аорте с помощью доплера. При проведении

магнитно-резонансной томографии удается хорошо визуализировать участок сужения аорты.

Данный порок часто не диагностируется в детстве, и пациенты с коарктацией аорты составляют значительную часть когорты больных с ВПС, которые наблюдаются взрослыми кардиологами. При отсутствии лечения пациенты преждевременно умирают от последствий гипертензии: застойной сердечной недостаточности, мозговых сосудистых осложнений (особенно субарахноидального кровоизлияния), инфекционного эндокардита, разрыва аорты или ранней ишемической болезни сердца (10). Некоторые специалисты устраняют коарктацию с помощью баллонной дилатации и стентирования, тогда как другие, учитывая небольшой риск раннего разрыва аорты или позднего формирования аневризмы, применяют хирургическое лечение, иссекая суженный участок аорты.

Приблизительно у 50% таких пациентов имеется двустворчатый аортальный клапан, им показаны мероприятия по профилактике инфекционного эндокардита даже после успешного лечения коарктации. Даже после эффективного лечения коарктации часто наблюдается системная гипертензия.

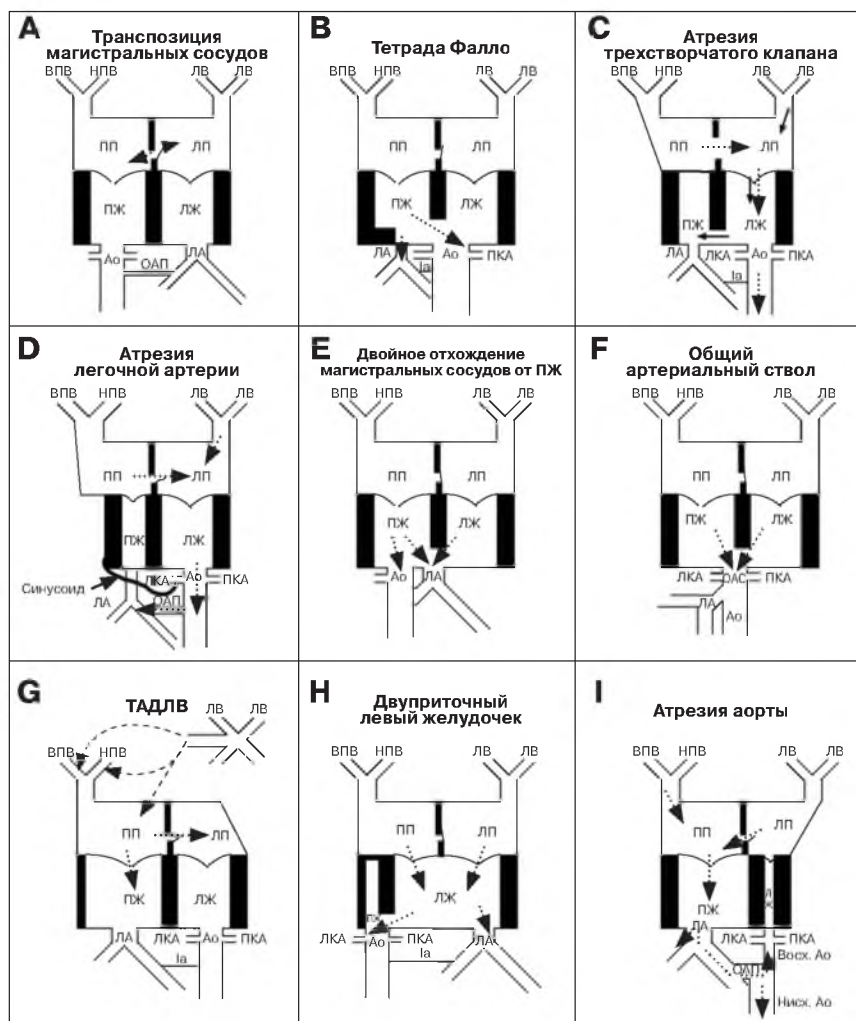
### **ШУНТИРОВАНИЕ СПРАВА НАЛЕВО (ЦИАНОТИЧЕСКИЕ ПОРОКИ СЕРДЦА)**

Наиболее распространенные пороки данной группы — транспозиция магистральных сосудов (ТМС) и тетрада Фалло (с атрезией легочной артерии или без), на долю каждого из которых приходится от 4 до 5% всех классических ВПС. Другими пороками являются двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, атрезия трехстворчатого клапана, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, общий артериальный ствол, тотальный аномальный дренаж легочных вен, общий желудочек, синдром гипоплазии левых отделов сердца и целый ряд редких пороков. Относительная частота таких пороков представлена в таблице 1, а соответствующие диаграммы приведены на рисунке 1.

#### ***Принципы лечения***

Медикаментозное лечение никогда не позволяет излечить порок. Большинству детей грудного возраста с серьезными ВПС можно провести раннюю хирургическую коррекцию в первые несколько недель или месяцев после рождения. Слишком длительное выжидание (более 2–3 месяцев) у пациентов с усиленным легочным кровотоком сопряжено с повышением риска склероза легочных артериол.

У небольшого количества неоперабельных цианотических пациентов очень важно предотвратить железодефицитную анемию, поскольку она может привести к развитию тромбоза сосудов мозга вследствие увеличения ригидности железодефицитных эритроцитов. С другой стороны, повышение гематокрита более 65% существенно повышает вязкость крови, что не только делает пациента предрасположенным к тромбозам, но и снижает доставку кислорода к тканям (11). У некоторых пациентов необходимо периодически выполнять флеботомии, а удаленный объем крови замещать физиологическим раствором или раствором альбумина (12). Помимо риска развития тромбозов, у таких пациентов также сохраняется риск возникновения абсцессов мозга, поскольку не все бактерии, попадающие в кровяное русло, фильтруются легкими. Необъяснимые подъемы температуры или головные боли, даже без неврологической симптоматики, являются показаниями к проведению компьютерной томографии головы. Геморрагические осложнения, особенно носовые кровотечения, могут быть следствием тромбоцитопении потребления как



**Рис. 1.** Формы цианотических пороков сердца. **(А)** d-Транспозиция магистральных сосудов с незначительным двунаправленным шунтированием крови на уровне предсердий и закрывающимся артериальным протоком. **(В)** Тетрада Фалло с выраженным инфундибулярным стенозом легочной артерии, узким клапанным кольцом легочной артерии и мелкими легочными артериями. Показана верхом сидящая аорта (декстрапозиция). **(С)** Атрезия трехстворчатого клапана с маленьким правым желудочком. Мелкие сплошные стрелки указывают, что легочный кровоток меньше, чем системный кровоток (пунктирные стрелки). Эти стрелки не свидетельствуют о насыщении крови в кровеносном русле. **(D)** Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой. Правый желудочек маленький, но гипертрофированный (в связи с тем, что систолическое давление выше системного). Приблизительно у половины таких пациентов имеются синусоиды, перенаправляющие кровь из правого желудочка в коронарные артерии. Легочный кровоток обеспечивается через артериальный проток. **(Е)** Одна из форм двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка с подлегочным дефектом МЖП. Для большей ясности показана лишь одна коронарная артерия. **(F)** Общий артериальный ствол, при котором аорта, легочные артерии и коронарные артерии отходят от единой большой артерии, находящейся в основании сердца. У всех пациентов имеется дефект МЖП. **(G)** Тотальный аномальный дренаж легочных вен, при котором все легочные вены соединяются в единый венозный ствол, впадающий в сердце через верхнюю полую вену или нижнюю полую вену (обычно через портальную вену), непосредственно в правое предсердие или через коронарный синус. Весь системный кровоток должен пройти из правого предсер-



дия в левое предсердие через овальное окно. (Н) Наиболее распространенная форма общего желудочка — двуприточный левый желудочек. Отсутствует истинный правый желудочек, имеется только лишь рудиментарная камера выходного тракта, получающая кровь из общего желудочка через бульбовентрикулярное отверстие и проводящая ее к аорте, находящейся в положении I-транспозиции. (I) Гипоплазия левых отделов сердца с атрезией аорты. Левый желудочек крошечный или же полностью отсутствует. Весь системный кровоток проходит через артериальный проток, включая коронарный кровоток, который поступает ретроградно через резко гипоплазированную восходящую аорту. Аббревиатуры: ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛВ — легочные вены; ПП, ЛП — правое и левое предсердия; ПЖ, ЛЖ — правый и левый желудочки; ЛА — легочная артерия; Ао — аорта; la — ligamentum arteriosum; ПКА, ЛКА — правая и левая коронарные артерии; ОАП — открытый артериальный проток; ОАС — общий артериальный ствол; Восх. Ао, Нисх. Ао — восходящая и нисходящая аорта.

результат субклинического тромбоза или преобладания в костном мозге эритропоэза над тромбоцитопоэзом. Во время проведения операций должны приниматься меры по предотвращению кровотечений.

### **Отдельные пороки**

#### **Транспозиция магистральных сосудов (D-ТМС)**

Это наиболее распространенный тип цианотического порока сердца (табл. 1). При d-ТМС аорта отходит от правого желудочка, а легочная артерия — от левого желудочка. У примерно двух третьих пациентов с таким пороком имеются только небольшой ОАП и овальное окно; у остальных — дефект МЖП со стенозом легочной артерии или без стеноза (рис. 1А). У первой группы пациентов непосредственно после рождения с помощью баллона выполняется предсердная септостомия с целью расширения отверстия в межпредсердной перегородке, а затем в пределах 1–6 недель выполняется радикальная коррекция порока. Вначале для коррекции данного порока выполнялось предсердное переключение, чтобы направить кровь из системных вен в левый желудочек и далее в легкие, а из легочных вен — в правый желудочек и далее в аорту (операции Мастерда или Сеннига). Данные операции сопровождались низкой летальностью, но вследствие обширных линий швов в предсердиях нередко возникали предсердные аритмии, чаще всего трепетание или фибрилляция предсердий. Кроме того, вследствие повреждения синусового узла через 10 лет после проведения операции синусовый ритм сохранялся менее чем у 50% пациентов. У многих пациентов развивалась дисфункция правого желудочка и трикуспидальная недостаточность, которые, вследствие наличия предсердного переключения, приводили к венозной легочной гипертензии. Поэтому хирурги начали лечить таких пациентов с помощью артериального переключения. Перемещение аорты и легочной артерии производится относительно легко, но коронарные артерии также нужно отделить от корня аорты и имплантировать в корень легочной артерии (корень новой аорты). Это не всегда просто выполнить, поэтому у некоторых пациентов возникает ранняя или поздняя ишемия миокарда. При 10–15-летнем наблюдении после проведения артериального переключения были получены отличные результаты. Лишь в одиночных случаях возникал надклапанный стеноз легочной артерии или стеноз аорты в местах линий швов, поэтому иногда пациентам необходимо было выполнить операцию аортокоронарного шунтирования.

У пациентов с d-ТМС и дефектом МЖП наблюдается раннее развитие сердечной недостаточности с минимальным цианозом и необратимым склерозом легочных артериол, если легочный кровоток и давление в легочной артерии не снизить до до-

стижения 3-месячного возраста. У таких пациентов возможно проведение операции артериального переключения с низким риском.

Иногда у пациентов с d-ТМС присутствуют дефект МЖП и стеноз легочной артерии (как правило, подклапанный). В связи с тем, что легочный кровоток и давление в легочной артерии не являются высокими, сердечная недостаточность и склероз легочных артериол не развиваются. Поскольку иссечение стеноза легочной артерии может быть невозможным, операция артериального переключения не является методом выбора, так как у пациентов после операции возник бы «субаортальный» стеноз. Возможными вариантами операции являются предсердное переключение с закрытием дефекта МЖП или создание внутрижелудочкового туннеля для направления крови из левого желудочка в аорту, в комбинации с внесердечным кондуитом, через который кровь из правого желудочка будет направляться в легочную артерию.

### **Тетрада Фалло**

Данный порок характеризуется наиболее благоприятным естественным течением среди всех цианотических пороков сердца и является самой частой формой нелеченного цианотического порока сердца, с которым сталкиваются врачи в клиниках для взрослых. Порок включает большой дефект МЖП, обструкцию выходного тракта правого желудочка вследствие инфундибулярного и иногда клапанного стеноза легочной артерии, верхом сидящую аорту и гипертрофию правого желудочка (рис. 1В). Выходной тракт правого желудочка сужен иногда за счет узкого кольца клапана легочной артерии с узкими периферическими легочными артериями, часто с наличием периферических стенозов. Степень обструкции может быть различной.

Радикальная коррекция включает резекцию гипертрофированных мышц выходного тракта правого желудочка, открытие комиссур стенотического клапана легочной артерии, рассечение вдоль и расширение путем вшивания заплаты узкого клапанного кольца и закрытие дефекта МЖП. Редко возникает необходимость в первичном наложении паллиативного анастомоза между системной артерией и легочной артерией. Результаты операций являются хорошими, но не идеальными. Мелкие остаточные дефекты МЖП в 5–10% случаев или незначительный остаточный стеноз легочной артерии не представляют собой серьезных проблем, однако требуют проведения профилактики инфекционного эндокардита. Тем не менее, у многих пациентов, которым кольцо клапана легочной артерии было расширено с помощью заплаты, имеет место выраженная недостаточность клапана легочной артерии, в результате которой развивается дилатация правого желудочка. В случаях выраженной недостаточности клапана легочной артерии или развития застойной сердечной недостаточности необходима имплантация гомотрансплантата или искусственного клапана легочной артерии.

У некоторых пациентов после операции развивается полная АВ блокада, и тогда нужно имплантировать электрокардиостимулятор. Большого внимания требуют больные с желудочковыми тахикардиями и те единичные пациенты, у которых имеет место риск внезапной смерти. Прогнозировать последний у таких пациентов сложно; лучшим предиктором является длина комплекса QRS более 0,18 с плюс выраженная недостаточность клапана легочной артерии, однако многие пациенты без указанных нарушений также умирают внезапно. Профилактический прием антиаритмических средств не приносит пользы.

При одном из вариантов тетрады Фалло имеется атрезия легочной артерии. Вначале после рождения легочный кровоток обеспечивается через ОАП, но вскоре для его поддержания необходимо наложение анастомоза между аортой и легочной

артерией. В дальнейшем, как второй этап операции, вшивается конduit между правым желудочком и легочной артерией, который принимает на себя роль анастомоза. Основной проблемой является то, что легочные артерии, как правило, мелкие и обеспечивают кровоснабжение легких только частично, при этом остальные их отделы снабжаются большими коллатеральными артериями, отходящими от аорты. Часто в ходе операции, именуемой унифокализацией, хирургам удается отделить эти коллатерали от аорты и создать анастомозы с нативными легочными артериями. Эти коллатерали часто имеют стенозы, которые после операции могут потребовать баллонной дилатации и установления стента.

При другом варианте тетрады Фалло отсутствует клапан легочной артерии и у пациентов в основании сердца выслушивается классический шум кровотока вперед-назад — «пилят дерево». У таких больных наблюдается лишь незначительный цианоз, поскольку инфундибулярный стеноз, как правило, выражен слабо. У некоторых новорожденных имеет место массивная дилатация ствола и ветвей легочной артерии, вызывающая обструкцию дыхательных путей и раннюю смерть. Хирургическая коррекция включает закрытие дефекта МЖП, резекцию инфундибулярного стеноза и, как правило, имплантацию клапана легочной артерии.

### **АТРЕЗИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА**

При данном пороке системная венозная кровь из правого предсердия попадает в левое через овальное окно и далее в левый желудочек. У большинства пациентов кровь после этого проходит в аорту и через дефект МЖП в гипоплазированный правый желудочек и далее в легкие (рис. 1С). Как правило, легочный кровоток уменьшен вследствие ограничения кровотока через дефект МЖП, и у новорожденных ОАП зачастую является главным звеном поддержания легочного кровотока. Даже если дефект МЖП вначале имеет большой размер, со временем он может уменьшаться или у пациента может развиваться инфундибулярный стеноз легочной артерии, следовательно, имеется тенденция к усилению цианоза. На электрокардиограмме обнаруживается большой зубец Р, свидетельствующий о дилатации правого предсердия, укороченный интервал PR, резкое отклонение электрической оси сердца влево, на рентгенограмме органов грудной клетки заметны обедненный сосудистый рисунок легких и маленькое сердце в виде яблока на стебле, а окончательный диагноз устанавливается при эхокардиографии.

Первичное лечение направлено на облегчение тяжелой гипоксемии путем дилатации артериального протока с помощью постоянной инфузии простагландина E1, при этом увеличивается легочный кровоток; после этого накладывается анастомоз между системной артерией и легочной артерией. Поскольку данная процедура приводит к дальнейшему возрастанию и без того увеличенного объема левого желудочка, конечным результатом, как правило, является возникновение дилатационной кардиомиопатии. Поэтому приблизительно в возрасте 6 месяцев выполняется второй этап операции — закрывается системно-легочный анастомоз с наложением двунаправленного анастомоза Гленна (соединение верхней полой вены с правой легочной артерией). Приблизительно в возрасте 2–4 лет и позже кровоток из нижней полой вены также направляется в легочные артерии, как правило, с помощью внутри- или внепредсердного кондуита; таким образом, весь системный венозный возврат минует правый желудочек и дренируется под влиянием гравитации в сосудистое русло легких. Такая полная коррекция носит название операции Фонтена или Фонтена-Кройцера. Поскольку дренаж в легочное русло происходит под влиянием гравитации, сопротивление легочных сосудов должно быть низким, а функция ле-

вого желудочка и митрального клапана — нормальными. Подобные операции выполняются при целом ряде пороков сердца с единственным желудочком: общий желудочек, атрезия аорты или митрального клапана с гипоплазией левого желудочка, АВ коммуникация с гипоплазией желудочка и т. д. Такой тип коррекции, при которой только один желудочек выполняет насосную функцию, именуется одножелудочковой коррекцией.

У некоторых пациентов с атрезией трехстворчатого клапана также имеется транспозиция магистральных сосудов; большая часть крови из левого желудочка идет непосредственно в легкие, а выброс крови в аорту происходит непрямым путем из левого желудочка через дефект МЖП и правый желудочек. Типичным является раннее развитие застойной сердечной недостаточности с минимальным цианозом и склерозом легочных артериол. Сужение легочной артерии (бендинг) до 3-месячного возраста позволяет защитить сосуды легких и сделать возможным наложение анастомоза Гленна несколькими месяцами позже.

**Проблемы, возникающие после наложения двунаправленного анастомоза Гленна и операции Фонтена-Кройцера.** Двунаправленный анастомоз Гленна улучшает насыщение крови кислородом, но все же в определенной степени цианоз сохраняется и, как следствие, возможны проблемы, связанные с хроническим цианозом (см. выше). Анастомоз может быть эффективным в течение многих лет, но, в конце концов, насыщение крови кислородом будет снижаться в связи с тем, что дети растут и все большая часть общего венозного возврата поступает из нижней части тела, минуя легкие. Более серьезной проблемой является формирование у некоторых пациентов этой группы артериовенозных фистул в легких, так что все большая часть легочного кровотока минует альвеолы. Шунтирование кровотока из нижней полой вены в легкие обеспечивает регресс этих фистул и цианоза. Но даже после идеально выполненной операции Фонтена-Кройцера через 10–20 лет может возникать ухудшение, которое будет проявляться предсердными аритмиями, прогрессирующей недостаточностью митрального клапана и возникновением энтеропатии, ведущей к потере белка. В некоторых случаях единственным эффективным лечением при указанных проблемах может быть трансплантация сердца.

### **АТРЕЗИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ**

Данный порок является крайней формой стеноза легочной артерии, и весь легочный кровоток при нем обеспечивается через артериальный проток. Несмотря на сверхсистемное систолическое давление, правый желудочек гипоплазирован, и часто присутствуют большие синусоиды, проходящие из правого желудочка к коронарным артериям (рис. 1D); иногда весь коронарный кровоток обеспечивается посредством таких синусоидов. Возможно развитие множественных стенозов коронарных артерий. Лечение заключается в вальвулотомии, наложении анастомоза между аортой и легочной артерией или их комбинации. Если коронарный кровоток зависит от синусоид, следует избегать снижения давления в правом желудочке. Иногда накладывается двунаправленный анастомоз Гленна с последующей операцией Фонтена-Кройцера, но результаты часто неудовлетворительны.

### **ДВОЙНОЕ ОТХОЖДЕНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Это целая группа пороков, при которых оба магистральных сосуда отходят от правого желудочка при обязательном наличии дефекта МЖП различной локализации. Если аорта отходит от правого желудочка вблизи дефекта МЖП, клиническая картина подобна таковой при большом дефекте МЖП и у пациента отсутствует цианоз.

ноз. Лечение заключается в закрытии дефекта МЖП таким образом, чтобы кровь из левого желудочка попадала в аорту. Если дефект МЖП располагается под легочной артерией (рис. 1Е) или отдален от обеих артерий, в зависимости от анатомии возможно выполнение целого ряда операций. Иногда возможно создание длинного внутрисердечного туннеля с целью соединения левого желудочка с аортой, не препятствуя при этом оттоку крови из правого желудочка в легочную артерию. В других случаях дефект МЖП закрывается таким образом, чтобы левый желудочек выбрасывал кровь в легочную артерию, как при транспозиции магистральных сосудов, выполняется предсердное переключение, восстанавливающее направление кровотока. Возможно также создание различных типов внутрижелудочковых туннелей и внесердечных кондуитов.

### **ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТВОЛ**

При этом пороке от основания сердца отходит крупный артериальный ствол, от которого, в свою очередь, отходят аорта, коронарные артерии и легочные артерии (рис. 1F). Присутствует дефект МЖП больших размеров. У таких детей рано возникает тяжелая застойная сердечная недостаточность, а также возможно развитие склероза легочных артериол до достижения 3-месячного возраста. Операция состоит в отделении легочных артерий от аорты, закрытии возникшего дефекта аорты заплатой, закрытии дефекта МЖП и создании кондуита между правым желудочком и легочными артериями. Поскольку легочные артерии имеют большие размеры, кондуит может быть достаточно крупным, но все равно он будет требовать замены в процессе роста ребенка и еще несколько раз после его завершения.

### **ТОТАЛЬНЫЙ АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН**

При этом пороке легочные вены соединяются сзади от сердца в общий легочный венозный коллектор, впадающий в верхнюю полую вену (супракардиальный дренаж: 55%), в коронарный синус или правое предсердие (интракардиальный: 25%) или порталную вену (инфракардиальный: 20%) (рис. 1G). Иногда при супракардиальной и интракардиальной формах может нарушаться отток крови из общего коллектора легочных вен, но при инфракардиальной форме такая обструкция оттока присутствует всегда. У пациентов с обструкцией оттока крови порок проявляется вскоре после рождения выраженным цианозом и отеком легких и требует раннего проведения хирургической коррекции, заключающейся в наложении анастомоза между левым предсердием и коллектором легочных вен. Как правило, операция проходит успешно, но у некоторых новорожденных возникают стенозы легочных вен, плохо поддающиеся лечению. Если нет обструкции оттока крови из коллектора легочных вен, клиника порока напоминает дефект МПП с большим объемом шунтирования через дефект и минимальным цианозом. У таких пациентов на первом году жизни развивается застойная сердечная недостаточность, а при отсутствии операции может развиваться склероз легочных артериол. Как правило, успешной является хирургическая коррекция сразу после установления диагноза.

### **ОБЩИЙ ЖЕЛУДОЧЕК**

Данный термин объединяет целую группу пороков. Наиболее распространенным является двупротоchnый единственный левый желудочек, от которого отходит легочная артерия (рис. 1H). Аорта отходит от рудиментарного правого желудочка, получающего кровь через бульбовентрикулярное отверстие. Возможно наличие стеноза легочной артерии. При отсутствии стеноза легочной артерии возникает ранняя

застойная сердечная недостаточность, а для предотвращения склероза легочных артериол и подготовки ребенка к этапной одножелудочковой коррекции необходимо ранее сужение легочной артерии оперативным путем (бендинг). При наличии стеноза легочной артерии часто наблюдается выраженный цианоз, и чтобы ребенок мог достичь возраста, подходящего для проведения одножелудочковой коррекции, необходимо наложение маленького анастомоза между аортой и легочной артерией. У небольшого числа пациентов присутствует умеренный стеноз легочной артерии и умеренный цианоз. Такие пациенты довольно часто обслуживаются в клиниках для взрослых.

### **Синдром гипоплазии левых отделов сердца**

У этих пациентов имеется гипоплазированный левый желудочек, чаще всего — с атрезией аортального ( $\pm$  митрального) клапана (рис. 11). Кровоток в аорте обеспечивается из правого желудочка через легочную артерию и артериальный проток. При отсутствии лечения большинство пациентов умирает до достижения 1-месячного возраста. Хирургическое вмешательство состоит в трансплантации сердца или операции Норвуда, при которой крошечная восходящая аорта соединяется со стволом легочной артерии, в результате чего, по сути, создается общий артериальный ствол. Периферические легочные артерии отделяются от ствола легочной артерии и соединяются с аортой или правым желудочком посредством кондуита. Через несколько месяцев выполняется этапная одножелудочковая коррекция.

### **Корригированная транспозиция магистральных сосудов (I-TMC)**

Образование патологической петли сердечной трубки в период внутриутробного развития приводит к тому, что правое предсердие присоединяется к митральному клапану и анатомически левому желудочку, который, в свою очередь, соединяется с легочной артерией. Левое предсердие соединяется посредством трехстворчатого клапана с анатомически правым желудочком, который выбрасывает кровь в аорту. Аорта находится спереди и слева, создавая характерный прямой сегмент по левому верхнему краю тени сердца на рентгенограмме органов грудной клетки; именно поэтому появился термин I-TMC, где I означает «levo». Поскольку и предсердно-желудочковые, и желудочково-артериальные соединения являются дискордантными, системный венозный возврат поступает в легкие, а оксигенированная кровь выбрасывается в аорту; следствием этого является термин «физиологически корригированная транспозиция». У большинства таких пациентов присутствует дефект МЖП, у многих — также стеноз легочной артерии и нарушения АВ проводимости; у некоторых пациентов встречается аномалия Эбштейна трехстворчатого клапана. Клиническая картина может соответствовать картине при простом дефекте МЖП или тетраде Фалло. Стеноз легочной артерии часто является следствием наличия дополнительной ткани митрального клапана, выходной тракт правого желудочка находится сзади, и все это вместе существенно усложняет проведение хирургической коррекции. Многие такие пациенты, у которых шунтирование крови сбалансировано, посещают клиники для взрослых. Для таких пациентов характерны громкий второй тон на аорте, который лучше всего выслушивается в верхнем отделе по левому краю грудины в связи с аномальным расположением аорты, и глубокие зубцы Q в правых грудных отведениях электрокардиограммы, что часто приводит к ошибочному диагнозу переднего инфаркта миокарда. Ежегодно примерно у 2% таких пациентов развивается полная АВ блокада.

## **Аномалия Эбштейна**

Поскольку септальная створка трехстворчатого клапана отходит от межжелудочковой перегородки ниже кольца трехстворчатого клапана, часть правого желудочка включена в правое предсердие. При глубоком смещении створки в направлении верхушки наблюдается трикуспидальная недостаточность и шунтирование крови через овальное окно в МПП справа налево. На рентгенограммах грудной клетки у таких пациентов часто выявляется гигантское правое предсердие. Они также страдают тяжелыми формами предсердных аритмий. Пациенты с легкими формами порока бессимптомны, тогда как тяжелые формы порока укорачивают жизнь. Хирургическая коррекция включает пластику или протезирование трехстворчатого клапана, резекцию избыточной ткани правого предсердия и иногда процедуру абляции аритмогенных очагов.

### ***Аномалии коронарных артерий***

Подобная патология встречается редко. Такого рода аномалии потенциально фатальны, но при своевременной диагностике поддаются лечению. Существует множество анатомических вариантов, но всего три из них имеют наибольшее значение (13).

#### ***Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии***

Устье правой коронарной артерии находится в правом синусе Вальсальвы, а левая коронарная артерия отходит от легочной артерии. После рождения, когда сопротивление в легочных сосудах снижается, перфузия левого желудочка через левую коронарную артерию невозможна вследствие низкого давления в ней, следовательно, желудочек получает кровь через коллатерали из правой коронарной артерии. Вследствие низкого давления в легочной артерии определенная часть коллатерального кровотока направляется в легочную артерию (коронарное обкрадывание). Перфузия левого желудочка становится неадекватной, и в возрасте нескольких недель возникает переднелатеральный инфаркт миокарда. Как правило, у таких пациентов порок проявляется застойной сердечной недостаточностью в раннем грудном возрасте, хотя иногда симптомы могут отсутствовать до взросления. Если порок диагностируется во взрослом возрасте после обследования по поводу ишемических симптомов или случайно, таких пациентов следует лечить, так как они относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Оптимальное лечение заключается в хирургической реимплантации аномальной артерии в корень аорты.

#### ***Аномальное отхождение левой коронарной артерии от правого синуса Вальсальвы***

Левая коронарная артерия может достигать левого желудочка путем прохождения через МЖП, позади аорты, впереди выходного тракта правого желудочка или между аортой и стволом легочной артерии. Последний путь часто приводит к внезапной смерти. Субъектами из группы риска почти всегда являются молодые атлеты, у которых могут наблюдаться эпизоды ишемической боли, головокружение или синкопе во время интенсивной нагрузки или сразу после нее. Первый эпизод может приводить к внезапной смерти. Аномалия артерии может касаться не только дистальной ее части, сосуд может перегибаться также в месте отхождения и иметь лоскут ткани, прикрывающий его устье; проксимальный интрамуральный отдел, прохо-

**Таблица 2**  
**Типы врожденных пороков сердца у взрослых**

*Без предшествующей операции*

1. Бессимптомные
  - а. Потенциально незначимые: мелкий дефект МЖП, ОАП, легкий стеноз ЛА
  - б. Потенциально значимые: дефект МПП, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты
2. Симптоматические (все значимые)
  - а. Средней величины шунты слева направо у пациентов из слаборазвитых стран
  - б. Цианотические ВПС: например, тетрада Фалло, общий желудочек со стенозом ЛА, d-ТМС с дефектом МЖП и стенозом ЛА, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло с отсутствием клапана ЛА.
  - в. Синдром Эйзенменгера (склероз легочных сосудов)

*Пациенты, перенесшие операцию*

- A. Потенциально незначимые
  1. Небольшие остаточные пороки: мелкий дефект МЖП, небольшой стеноз ЛА, небольшая недостаточность митрального клапана, клапана ЛА, аортального клапана или трикуспидальная недостаточность
- B. Потенциально значимые
  2. Существенные остаточные пороки, включая выраженную недостаточность клапана ЛА, аортального клапана или митрального клапана, значимую обструкцию выходного тракта правого или левого желудочка
  3. Искусственные клапаны, кондуиты
  4. Одножелудочковая коррекция: атрезия трехстворчатого клапана, общий желудочек, атрезия аорты
  5. Двужелудочковая коррекция с системным правым желудочком: d-ТМС после предсердного переключения, l-ТМС
  6. Проблемы с коронарными артериями у пациентов после артериального переключения по поводу ТМС

МЖП — межжелудочковая перегородка; ОАП — открытый артериальный проток; ЛА — легочная артерия; ВПС — врожденный порок сердца; ТМС — транспозиция магистральных сосудов.

двухстворчатый клапан, также может быть сужен. Специфические физикальные признаки или электрокардиографические изменения, как правило, отсутствуют. Эхокардиография позволяет выявить аномальный ход артерии, однако возможны ложноотрицательные результаты. Наиболее безопасными диагностическими пробами являются ультраскоростная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, в то же время проведение коронарной ангиографии опытным кардиологом также может принести пользу. В случае установления диагноза лечение состоит в хирургической реимплантации артерии в левый синус Вальсальвы.

***Аномальное отхождение правой коронарной артерии  
от левого синуса Вальсальвы***

Аномальные правые коронарные артерии, как правило, проходят между двумя магистральными сосудами, они также могут иметь сужения в интрамуральной части, проходящей через стенку аорты, образовывать острый перегиб в месте отхождения или иметь лоскут, перекрывающий устье артерии. Признаки и симптомы, а также диагностика соответствуют описанным выше. Оправданно хирургическое лечение с целью реимплантации артерии.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВПС У ВЗРОСЛЫХ**

Пациентов, наблюдающихся в клиниках для взрослых, можно разделить на ранее перенесших операцию и на больных, не подвергавшихся хирургическому вмешательству (табл. 2). Чем взрослые пациенты отличаются от детей с подобными формами ВПС? Дети с тяжелыми формами ВПС либо были прооперированы в



раннем возрасте, либо умерли. Если они дожили до взрослого периода жизни с незначительными пороками, независимо от того, была ли им выполнена ранее операция, вероятность благоприятного клинического исхода высока, и они не нуждаются в специализированной помощи. Исключение состоит в необходимости адекватной профилактики инфекционного эндокардита, включая адекватную стоматологическую помощь. Пациенты с более значимыми пороками сталкиваются с проблемами, специфичными для конкретного порока, тем не менее, некоторые из таких проблем являются общими для всех пациентов.

Частота предсердных аритмий увеличивается с возрастом, особенно у пациентов с большим правым предсердием (предшествующий дефект МПП, аномалия Эбштейна) или после хирургических вмешательств на предсердиях, например предсердное переключение при d-ТМС. Часто наблюдаются трепетание и фибрилляция предсердий, и это может требовать восстановления синусового ритма, при необходимости с применением антикоагулянтов. Предотвращать рецидивы аритмии довольно сложно, это требует пробного применения различных антиаритмических препаратов или даже хирургического вмешательства.

Желудочковые аритмии могут возникать как после предшествующей вентрикулотомии, так и при наличии хронической гипертрофии желудочков. Купировать их иногда сложно. Предполагается, что внезапная смерть является следствием таких аритмий, но мы немного можем сделать для ее предотвращения, за исключением имплантации дефибриллятора.

Хроническая гипертрофия желудочков ассоциируется с фиброзными изменениями миокарда и биохимическими отклонениями, которые увеличивают риск операции и часто являются препятствием для ожидаемого улучшения после хирургического вмешательства, с помощью которого была ликвидирована перегрузка объемом или давлением.

Инфекционный эндокардит является редким осложнением после операции у пациентов, которым была проведена радикальная коррекция без остаточных нарушений, но и при большинстве пороков частота его невысока. В исследовании Morris и соавт. кумулятивная частота эндокардита на протяжении 30 лет при большинстве леченных форм ВПС не превышала 2,5% (14). Заметным исключением стал аортальный стеноз, при котором кумулятивный риск на протяжении 30 лет достигал 20%.

Беременность, как правило, не представляет угрозы жизни матери после успешного хирургического вмешательства или при наличии легких пороков и пороков средней тяжести (9, 15, 16). Пациенткам с тяжелыми обструктивными пороками следует провести их коррекцию до наступления беременности, однако некоторым из них проводится экстренная вальвулотомия во время беременности. В большинстве случаев это удается с помощью баллонной дилатации, избегая, таким образом, операции и неблагоприятного воздействия анестезии на плод. У пациенток с цианозом фертильность снижена. При наступлении беременности риск для матери повышается несущественно, но риск гибели плода значительно возрастает. Максимальный риск при беременности наблюдается у пациенток со склерозом легочных артерий; большинство исследований засвидетельствовало высокую частоту смерти у таких женщин, в связи с чем им рекомендуется избегать беременности и, при необходимости, проводить стерилизацию. Большинство женщин с ВПС могут пользоваться обычными контрацептивами, хотя эстрогенные препараты, повышающие риск тромбоза, противопоказаны женщинам со склерозом легочных артерий и после одножелудочковых коррекций, при наличии высокого риска тромбоза в венах с низкой скоростью кровотока. У пациенток с искусственными клапанами следует избегать

использования внутриматочных устройств, не очень популярных сегодня, в связи с риском бактериемии и инфекционного эндокардита.

У взрослых пациентов с ВПС часто возникают социально-экономические проблемы. Работодатели часто дискриминируют их, особенно в отношении страхования здоровья. Даже если вопрос о страховке не стоит, работодатели боятся, что такие работники часто будут отсутствовать на работе и пользоваться больничными листами. Большинство таких пациентов могут выполнять физические нагрузки на уровне, при котором они себя комфортно чувствуют. В некоторых последних публикациях представлены рекомендации относительно интенсивности и безопасности нагрузок (17, 18).

Многим таким пациентам отказывают в страховании жизни или продают страховку по значительно завышенным ценам. При адекватной коррекции пороков или незначительных пороках пациенты могут застраховаться, и цена страховки повышена несущественно.

Более серьезными являются проблемы с медицинскими страховками. Данная проблема по-разному решается в различных странах, но она является наиболее серьезной в США. Дети, как правило, застрахованы государством в системах Medicare, Medicaid или Children's Medical Services, но страховка прекращает свое действие по достижении взрослого возраста. Большинство людей получают свою страховку от работодателя, а данная проблема уже обсуждалась выше. Поскольку адекватная страховка для взрослых пациентов с ВПС отсутствует, сложно определить, что можно сделать для них.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900.
- Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson R. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004;147:425–429.
- Shah D, Azhar M, Oakley CM, et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: historical prospective study. *Br Heart J* 1994;71:224–228.
- Heath D, Edwards JE. The pathology of pulmonary hypertensive disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary artery with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533–547.
- Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension. New perceptions. *Chest* 1986;89:279–288.
- Rabinovitch M. It all begins with EVE (endogenous vascular elastase). *Isr J Med Sci* 1996;30:803–808.
- Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, et al. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol* 1994;45:199–207.
- Bitsch M, Johansen C, Wennevold A, et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Eur J Obst Gynec Rep Biol* 1988;28:69–74.
- Perloff J, Koos B. Pregnancy and congenital heart disease: the mother and the fetus. In: Perloff J, Child J, eds. *Congenital Heart Disease in Adults*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 144–164.
- Reifenstein GH, Levine SA, Gross RE. Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the "adult type," 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947;33:146–168.
- Rosenthal A, Nathan DG, Marty AT, et al. Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1970;42:297–308.
- Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, et al. Cyanotic heart disease: a multisystem disorder. In: Perloff JK, Child JS, eds. *Congenital Heart Disease in Adults*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 199–226.
- Hoffman JIE. Congenital anomalies of the coronary vessels and the aortic root. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP, eds. *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995, pp. 769–790.
- Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998;279:599–603.
- Pitkin RM, Perloff JK, Koos BJ, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *Ann Int Med* 1990;112:445–454.
- Mendelson MA. Congenital heart disease and pregnancy. *Clin Perinat* 1997;24:467–482.
- Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of sports. 26th Bethesda Conference. Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:864–866.
- Kaplan S, Perloff JK. Exercise and athletics before and after cardiac surgery or interventional catheterization. In: Perloff JK, Child JS, eds. *Congenital Heart Disease in Adults*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998, pp. 189–198.
- Truesdell SC, Skorton DJ, Lauer RM. Life insurance for children with cardiovascular disease. *Pediatrics* 1986;77:687–691.
- Allen HD, Gersony WM, Taubert KA. Insurability of the adolescent and young adult with heart disease. Report from the fifth conference on insurability, October 3–4, 1991, Columbus, Ohio. *Circulation* 1992;86:703–710.
- Celermajer DS, Deanfield JD. Employment and insurance for young adults with congenital heart disease. *Br Heart J* 1992;69:539–543.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Perloff JK, Child JS. Congenital Heart Disease in Adults. W. B. Saunders Philadelphia, 1998.

Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995 (2 vol.).

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ	— атриовентрикулярный
ВПС	— врожденные пороки сердца
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МПП	— межпредсердная перегородка
ОАП	— открытый артериальный проток
ТМС	— транспозиция магистральных сосудов



# VII

---

## **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

---



*Prediman K. Shah, MD***ВВЕДЕНИЕ**

Атеросклеротическое заболевание сосудов является ведущей причиной смерти в Соединенных Штатах Америки и большинстве индустриальных стран. Оно быстро завоевывает такое же сомнительное первенство в развивающихся странах (1). Атеросклеротический процесс состоит в развитии атеросклеротической бляшки, включающей различные количества соединительнотканевого матрикса (коллаген, протеогликаны, гликозаминогликаны), сосудистые гладкомышечные клетки, липопротеины, кальций, воспалительные клетки (преимущественно производные из моноцитов макрофаги, Т лимфоциты и тучные клетки), а также новые кровеносные сосуды (неоангиогенез). Точная этиология и патогенез атеросклероза полностью не понятны. Однако формирующаяся парадигма позволяет предположить, что атеросклероз может отражать хронический воспалительный ответ на повреждение сосудов, вызванное разнообразными средствами, активирующими или повреждающими эндотелий, или способствующими инфильтрации липопротеинов, их задержке и окислению (2).

**ЛОКАЛИЗАЦИИ, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫЕ К АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

Атеросклероз вовлекает аорту, большие либо среднего размера эластические и мышечные артерии сердца, мозга, почек и конечностей, что обуславливает предрасположенность этих органов к ишемическому повреждению. Локализации, предрасположенные к атеросклерозу (табл. 1 и рис. 1), характеризуются повышенным притоком и/или пролонгированной задержкой липопротеинов, признаками активации эндотелия с экспрессией молекул адгезии лейкоцитов и низким стрессом растяжения. Изменения кровотока нарушают экспрессию генов, имеющих элементы в своих промотерных зонах, отвечающие на стресс надрыва. Например, гены молекулы 1 межклеточной адгезии, цепи тромбоцитарного фактора роста В и тканевого фактора в эндотелиальных клетках имеют эти элементы, и их экспрессия повышается при снижении стресса растяжения (2–4). Очевидно, изменения кровотока играют ключевую роль в определении того, какие локализации в артериях склонны к развитию бляшек (4). Характерные нарушения кровотока возникают в специфических местах артерий, таких как разветвления, бифуркации и искривления. Эти изменения включают снижение стресса растяжения и увеличение турбулентности. В пораженных участках скапливаются и прилипают моноциты и Т клетки, что является результатом повышенной регуляции молекул адгезии как в эндотелии, так и в лейкоцитах. В этих местах в эндотелии формируются специфические молекулы, ответственные за прилипание, миграцию и накопление моноцитов и Т клеток. Указанные молекулы адгезии, которые выступают в роли рецепторов для гликоконъюгатов

**Таблица 1**  
**Ключевые этапы атерогенеза**

---

Ключевые этапы атерогенеза

Повреждение эндотелия с усиленной инфильтрацией атерогенными липопротеинами в местах низкого или осциллирующего стресса растяжения

Задержка в субэндотелиальном пространстве и модификация атерогенных липопротеинов (ЛПНП/ЛПОНП)

Окисление, гликозилирование и агрегация ЛПНП

Эндотелиальная активация с усиленной адгезией, хемотаксисом и субэндотелиальным вовлечением мононуклеарных лейкоцитов (воспалительных клеток)

Активация воспалительных клеток в субэндотелиальном пространстве с поглощением ими липидов через экспрессию моноцитарных рецепторов-сквенджеров, что приводит к формированию пенных клеток

Пролиферация воспалительных клеток (моноциты-макрофаги)

Миграция в интиму и пролиферация гладкомышечных клеток/миофибробластов меди/адвентиции в ответ на факторы роста, высвобожденные активированными моноцитами, с продуцированием матрикса и формированием фиброзной бляшки и фиброзной шапки

Рост бляшки наружу от просвета с позитивным (наружу) ремоделированием адвентиции артерии, в результате чего на ранних стадиях сохраняется размер просвета; позже рост бляшки или негативное ремоделирование приводит к сужению просвета

Неоангиогенез вследствие ангиогенных стимулов, выработанных макрофагами и другими клетками артериальной стенки (СЭФР, интерлейкин-6)

Крововизилиание в бляшку и экспансия липидного ядра

Гибель пенных клеток через некроз/апоптоз, ведущая к формированию некротического липидного ядра

Разрыв фиброзной шапки или эндотелиальная эрозия, оголение тромбогенного субстрата и артериальный тромбоз

---

ЛПНП, ЛПОНП — липопротеины низкой и очень низкой плотности; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

и интегринов, имеющих на моноцитах и Т клетках, включают несколько селективных, молекулы межклеточной адгезии и молекулы адгезии сосудистых клеток (2–4). Молекулы, ассоциирующиеся с миграцией лейкоцитов через эндотелий, такие как молекулы адгезии тромбоцитов к эндотелиальной клетке, действуют сопряженно с хемоаттрактантными молекулами, генерируемыми эндотелием, гладкими мышцами и моноцитами (например, моноцитарным хемотактическим протеином 1, остеопонтином и модифицированными липопротеинами низкой плотности — ЛПНП), чтобы привлекать моноциты и Т клетки в артерию (2–4). Опосредованное через кровотоки усиление регуляции различных молекул адгезии и генов воспаления регулируется через элементы, отвечающие за стресс надрыва, присутствующие в промотерных зонах генов, таких как ICAM-1, PDGF-В и в тканевом факторе (2–5). В процесс хемотаксиса и накопления макрофагов в жировых полосках могут быть вовлечены хемокины (6). Активация моноцитов и Т клеток ведет к усилению регуляции рецепторов на их поверхностях, таких как муциноподобные молекулы, связывающие селектины, интегрины, связывающие молекулы адгезии суперсемьи иммуноглобулинов, и рецепторы, связывающие хемоаттрактантные молекулы. Эти взаимодействия лиганд-рецептор далее активируют мононуклеарные клетки, индуцируют пролиферацию клеток и помогают определить и локализовать воспалительную реакцию в местах повреждений.

У генетически модифицированных мышей с дефицитом аполипопротеина Е (и гиперхолестеринемией) количество молекул-1 межклеточной адгезии (ICAM-1) конститутивно повышено в локализациях, склонных к атеросклерозу, задолго до развития повреждений (4). В то же время, молекула-1 адгезии к сосудистым клеткам (VCAM-1), отсутствующая у нормальных мышей, имеется в тех же локализациях, что и ICAM-1, у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (4). Мыши с абсолютным дефицитом ICAM-1, Р-селектина, CD4 или комбинаций этих молекул характеризуются замедленным образованием атеросклеротических повреждений в ответ на нагрузку



Таблица 2

**Эндотелиальная дисфункция при атеросклерозе: особенности фенотипа**


---

Сниженная вазодилатирующая и повышенная вазоконстрикторная способность
Повышенный оксидативный стресс с усиленной инактивацией оксида азота
Повышенная экспрессия эндотелина
Усиленная адгезия и вовлечение лейкоцитов (воспалительных клеток)
Повышенная экспрессия молекул адгезии (ICAM, VCAM)
Повышенная экспрессия хемотактических молекул (MXP-1, ИЛ-8, остеопонтин)
Усиление протромботического и снижение фибринолитического фенотипа
Повышенная экспрессия тканевого фактора и сниженная биодоступность оксида азота
Повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена
Усиление рост-промотирующего фенотипа
Сниженная биодоступность оксида азота
Повышенная экспрессия эндотелина

---

ИЛ — интерлейкин; MXP — моноцитарный хемотактический протеин.

Таблица 3

**Факторы, способствующие эндотелиальной дисфункции**


---

Дислипидемия и модификация атерогенных липопротеинов
Повышенные уровни ЛПНП, ЛПОНП, ЛП(а)
Модификация ЛПНП (окисление, гликозилирование)
Сниженные уровни ЛПВП
Повышенный оксидативный стресс
Гипертензия, избыток ангиотензина II, диабет, курение
Ожирение и резистентность к инсулину
Дефицит эстрогенов
Гипергомоцистеинемия
Пожилой возраст
Генетические факторы
Инфекции?

---

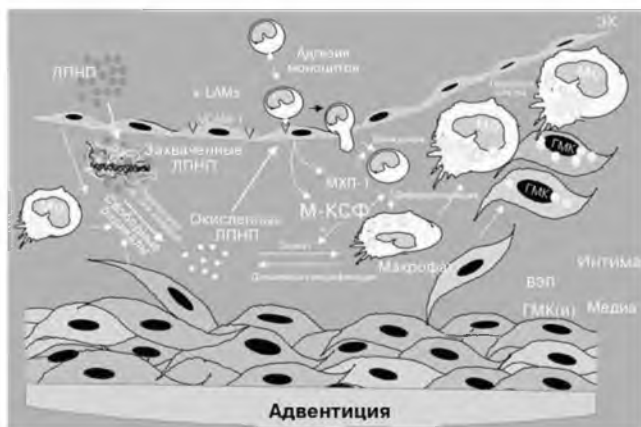
ЛПНП, ЛПОНП — липопротеины низкой и очень низкой плотности;  
 ЛП(а) — липопротеин (а); ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

липидами. Протеолитические ферменты могут расщеплять молекулы адгезии. Таким образом, в ситуациях хронического воспаления оказывается возможным измерять эти «потерянные» молекулы в плазме как маркеры продолжающейся воспалительной реакции. Это помогает идентифицировать пациентов с повышенным риском атеросклероза или других воспалительных заболеваний (2, 7).

### **КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ/ДИСФУНКЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**

В нескольких исследованиях высказано предположение, что одним из самых ранних этапов атерогенеза является эндотелиальная активация или повреждение/дисфункция, сопровождающаяся инфильтрацией и задержкой атерогенных липопротеинов (преимущественно апо В-содержащих липопротеинов) в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки (табл. 2 и 3) (8).

Факторами, способствующими эндотелиальной активации или возникновению эндотелиального повреждения/дисфункции, предрасполагающих к атеросклерозу, являются факторы риска, такие как повышенные уровни холестерина ЛПНП/ЛПОНП или их модификация; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), оксидативный стресс, вызванный курением сигарет, гипертензия, чрезмерное содержание ангиотензина II, ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет; генетические изменения; повышенные концентрации гомоцисте-



**Рис. 1.** Схематическое описание различных постулированных этапов инициации и прогрессирования атеросклеротической бляшки (относительно деталей см. табл. 1 и текст). ЛПНП — липопротеины низкой плотности; VCAM — молекула адгезии сосудистой клетки; x LAMs — молекулы адгезии лейкоцитов; М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор; МХП-1 — моноцитарный хемотаксический протеин; Мф — производные из моноцитов макрофаги; ЭК — эндотелиальная клетка; ГМК — гладкомышечная клетка; ВЭП — внутренняя эластическая пластинка.

ина в плазме; инфекционные микроорганизмы, такие как герпесвирусы и *Chlamydia pneumoniae*; а также дефицит эстрогенов и пожилой возраст (9). Активация эндотелия и его повреждение/дисфункция могут проявляться как (1) повышенная адгезивность эндотелия к лейкоцитам или тромбоцитам; (2) повышенная проницаемость; (3) изменение фенотипа от антикоагулянтного к прокоагулянтному; (4) изменение фенотипа от вазодилаторного к вазоконстрикторному; или (5) изменение фенотипа от рост-ингибирующего к рост-промотирующему через выработку цитокинов. Патологическая вазомоторная функция была одним из наиболее хорошо изученных проявлений эндотелиальной дисфункции у лиц с ранее диагностированным атеросклерозом либо факторами риска атеросклероза. Нормальный здоровый эндотелий продуцирует оксид азота из аргинина через действие семейства ферментов, известных как синтазы оксида азота (9). Оксид азота действует как локальный вазодилатор путем увеличения уровней циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках, в то же время ингибируя агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток (9). При наличии у пациента факторов риска в больших сосудах, а также в микроциркуляторном русле наблюдалась сниженная вазодилаторная реакция на эндотелий-зависимые вазодилаторные стимулы или парадоксальная вазоконстрикторная реакция на такие стимулы, даже при отсутствии структурных нарушений стенки сосуда (9). Эти патологические вазомоторные реакции связывали со сниженной биодоступностью эндотелиального релаксирующего фактора, специфично оксида азота, вследствие быстрой инактивации оксида азота оксидативным стрессом, или с чрезмерным образованием асимметричного диметиларгинина, и/или повышенной продукцией таких вазоконстрикторов, как эндотелин (9, 10).

### ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛПНП (рис. 1)

Холестерин ЛПНП является одним из основных факторов, способствующих эндотелиальному повреждению. При модификации ЛПНП такими процессами, как окисление, гликозилирование (при диабете), агрегация, ассоциация с протеогликанами или инкорпорирование в иммунные комплексы, он способен индуцировать эндотелиальную дисфункцию (11). Удержание частиц ЛПНП в субэндотелиальном пространстве приводит к прогрессирующему окислению и последующей их интернализации макрофагами через рецепторы-сквенджеры (11, 12). Способность апо В-содержащих атерогенных липопротеинов удерживаться в пределах субэндотелиального пространства зависит от их способности связываться с сосудистыми протеогликанами. Поэтому трансгенные мыши, у которых выражены модифицированные формы ЛПНП, не способные связываться с протеогликанами, имеют существенно менее выраженный атеросклероз, несмотря на сходную степень гиперлипидемии, по сравнению с мышами дикого типа (13). Эти находки свидетельствуют в пользу концепции гипотезы развития атеросклероза «реакция на удержание». Интернализация модифицированных ЛПНП ведет к формированию липидных пероксида и облегчает накопление эфиров холестерина, в результате чего формируются пенные клетки. Степень модификации ЛПНП может существенно колебаться (11). Как только произошла модификация ЛПНП и они были захвачены макрофагами, ЛПНП активируют пенные клетки. В дополнение к способности повреждать эти клетки, модифицированные ЛПНП проявляют хемотаксис к другим моноцитам и могут повышать регуляцию экспрессии генов для макрофагального колониестимулирующего фактора (МКСФ) и моноцитарного хемотаксического протеина, полученного из эндотелиальных клеток (11–14). Такой механизм помогает расширять воспалительную реакцию путем стимулирования репликации производных из моноцитов макрофагов и вхождения новых моноцитов в зоны повреждения. Окисленные ЛПНП присутствуют в атеросклеротических повреждениях у животных и у человека (11). В моделях гиперхолестеринемии у животных антиоксиданты уменьшают размер атеросклеротических повреждений (11). *Ex vivo* антиоксиданты увеличивают резистентность человеческих ЛПНП к окислению в зависимости от содержания витамина Е в плазме. В предварительных клинических исследованиях прием витамина Е обратно коррелировал с частотой инфаркта миокарда, а дополнительный прием витамина Е снижал частоту коронарных событий, тогда как  $\beta$ -каротин не приносил никакой пользы (15, 16). Однако недавние клинические исследования не смогли продемонстрировать благоприятных сердечно-сосудистых эффектов дополнительного приема витамина Е.

Продолжающаяся воспалительная реакция стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, накапливающихся в пределах зон воспаления, формируя промежуточные фибропролиферативные повреждения, вызывающие утолщение стенки артерии.

### РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В нескольких экспериментальных, а также клинических исследованиях показано, что накопление бляшки в стенке сосуда может приводить к прогрессирующему увеличению размеров всего сосуда через расширение адвентиции (позитивное ремоделирование), которое сводит к минимуму сужение просвета (17). Однако невозможность дальнейшего ремоделирования при продолжающемся росте бляшки может обуславливать сужение просвета; альтернативным образом сужение просвета

может стать следствием констрикции адвентиции или ее сокращения (негативное ремоделирование) (17). Впоследствии несколько других исследований показали, что истончение меди, потеря внешней эластической пластинки и ремоделирование сосуда наружу более распространены при разорвавшихся бляшках, а бляшки, ассоциирующиеся с ремоделированием наружу, обычно содержат больше липидов, и для них более характерна инфильтрация воспалительными клетками (18, 19) (см. табл. 1).

### ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Воспалительная и иммунная реакция при атеросклерозе (см. табл. 1 и рис. 1) включает накопление производных из моноцитов макрофагов и специфических подтипов Т лимфоцитов на каждой стадии заболевания (20, 21). Жировые полоски, наиболее ранний тип повреждения, часто встречаются у младенцев и маленьких детей и содержат производные из моноцитов макрофаги и Т лимфоциты (20, 21).

Продолжающееся воспаление приводит к увеличению количества макрофагов и Т лимфоцитов, которые мигрируют из крови и делятся в пределах повреждения. Активация этих клеток приводит к высвобождению протеолитических ферментов, цитокинов, хемокинов и факторов роста, способных индуцировать дальнейшее повреждение и, в конце концов, приводит к фокальному некрозу (22). Некроз и/или апоптоз пенных клеток обуславливает формирование в бляшке некротического липидного ядра. Недавние экспериментальные наблюдения подчеркнули потенциальную роль накопления свободного холестерина в пенных клетках. В результате активируется зависимость от эндоплазматического ретикулума программа апоптоза макрофагов, ингибируемая гетеролозотной мутацией гена Niemann-Pick типа С (23). Таким образом, циклы накопления мононуклеарных клеток, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и формирования фиброзной ткани ведут к дальнейшему увеличению и реструктуризации повреждения. Оно покрывается фиброзной шапкой, внутри которой находится ядро из липидов и некротической ткани, в результате чего формируется далеко зашедшая и сложная по структуре бляшка.

Воспалительная реакция также может влиять на трансфер липопротеинов в пределах стенки сосуда. Медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и МКСФ, усиливают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкими мышцами, а также усиливают транскрипцию гена рецептора ЛПНП (2). После связывания с рецепторами-сквенджерами модифицированные ЛПНП инициируют *in vitro* серию внутриклеточных событий, включающую индукцию протеаз и цитокинов воспаления (2). Таким образом, при наличии этих липидов в артерии поддерживается порочный круг воспаления, модификации липопротеинов и дальнейшего воспаления.

Макрофаги, производные из моноцитов, присутствуют на различных стадиях атерогенеза и действуют как сквенджеры и антиген-презентирующие клетки. Они продуцируют цитокины, хемокины, рост-регулирующие молекулы, металлопротеиназы и другие гистолитические ферменты. Продолжающееся вхождение, выживание и репликация моноцитов/макрофагов в местах повреждения частично зависят от факторов роста, таких как МКСФ и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, в то время как интерлейкин-2 вовлечен, подобно Т лимфоцитам.

Активированные макрофаги, а также гладкомышечные клетки зоны повреждения экспрессируют антигены гистосовместимости класса II, такие как HLA-DR, которые позволяют им представлять антигены к Т лимфоцитам (2, 24). Атеросклеротические повреждения содержат клетки как CD4, так и CD8, из чего можно сделать вывод о вовлечении в атерогенез иммунной системы (2, 24). Активация Т клеток после обработки

антигена вызывает продуцирование различных цитокинов, таких как интерферон-гамма и фактор некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ , которые могут далее усиливать воспалительную реакцию (2). Представленные антигены включают окисленные ЛПНП и протенин теплового шока 60, которые могут принимать участие в иммунной реакции (25).

Макрофаги, Т клетки, а также эндотелиальные и гладкомышечные клетки в атеросклеротических поврежденных экспрессируют лиганд CD40 и его рецептор, играющие роль в атерогенезе путем регулирования функции воспалительных клеток (26, 27). Антиатерогенный эффект антител, блокирующих CD40, на модели атеросклероза у мышей свидетельствует, что CD40 может играть важную роль в атерогенезе (26, 27). Недавние экспериментальные наблюдения также подчеркнули вовлечение в атеросклероз природных иммунных сигнализирующих рецепторов, продемонстрировав экспрессию Толл-подобного рецептора (ТПР) в бляшках мышей и человека, и ингибиторные эффекты на атеросклероз разрушения M $\mu$ D88, адапторной молекулы, вовлеченной в процесс сигнализации ТПР (28).

Адгезия тромбоцитов и муральный тромбоз являются обязательным компонентом инициации и генерирования атеросклеротических повреждений у животных и человека (2). Тромбоциты могут прилипнуть к дисфункциональному эндотелию, оголенному коллагену и макрофагам. При активировании тромбоциты высвобождают свои гранулы, содержащие цитокины и факторы роста, которые вместе с тромбином могут способствовать миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и моноцитов (29). Активация тромбоцитов ведет к формированию свободной арахидоновой кислоты, которая может трансформироваться в простагландины, такие как тромбоксан  $A_2$  — одну из наиболее мощных из известных вазоконстрикторных и агрегирующих тромбоциты субстанций, либо в лейкотриены, усиливающие воспалительную реакцию.

Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, также вносит вклад в атерогенез, стимулируя рост гладких мышц, усиливая оксидативный стресс, индуцируя окисление ЛПНП и провоспалительную реакцию (2, 30).

Повышенные концентрации гомоцистеина в плазме, появляющиеся в результате энзиматических дефектов или дефицита витаминов, также способствуют атеротромбозу путем индуцирования эндотелиальной дисфункции со снижением вазодилатирующей способности и усиления протромботического фенотипа и репликации гладкомышечных клеток (31). Гипергомоцистеинемия ассоциируется с повышенным риском атеросклероза коронарных, периферических и церебральных артерий (31). Сейчас продолжают исследования с целью определить возможность уменьшения частоты атеротромботических событий у людей путем уменьшения уровня гомоцистеина в плазме с помощью витаминов, таких как фолиевая кислота или витамин  $B_6$  и  $B_{12}$  (32).

## ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ИНФЕКЦИИ ПРИ АТЕРОТРОМБОЗЕ

В нескольких недавних сообщениях сделано предположение, что определенные инфекционные организмы, такие как цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae* или *Helicobacter pylori*, могут способствовать воспалению, играя таким образом определенную роль в атерогенезе и/или разрыве бляшки и тромбозе при наличии ранее существовавшего атеросклероза (33–39). Повышенные титры антител к этим микроорганизмам использовались как предикторы последующих нежелательных событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Микроорганизмы, особенно *S. pneumoniae*, были выявлены в атероматозных повреждениях в коронарных артериях и других органах, полученных при аутопсии. Особого внимания заслуживает *S. pneumoniae*, поскольку как у кроликов с гиперхолестеринемией, так и у мышей

**Таблица 4**  
**Потенциальная роль инфекции**  
**при атеросклерозе и тромбозе**

Подразумеваемые инфекционные агенты
Вирусы
Вирус герпеса
Цитомегаловирус
Бактерии
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ?

**Таблица 5**  
**Механизм(ы), через которые инфекции могут способствовать атеротромбозу**

Непосредственное инфицирование сосудистой стенки с повреждением эндотелия, вовлечением и активацией воспалительных клеток ( <i>Chlamydia pneumoniae</i> , вирус герпеса, цитомегаловирус)
Опосредованное через иммунную систему повреждение сосудов вследствие молекулярной мимикрии ( <i>Chlamydia pneumoniae</i> )
Инфекции в отдаленных местах с системной активацией воспалительной реакции ( <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> )

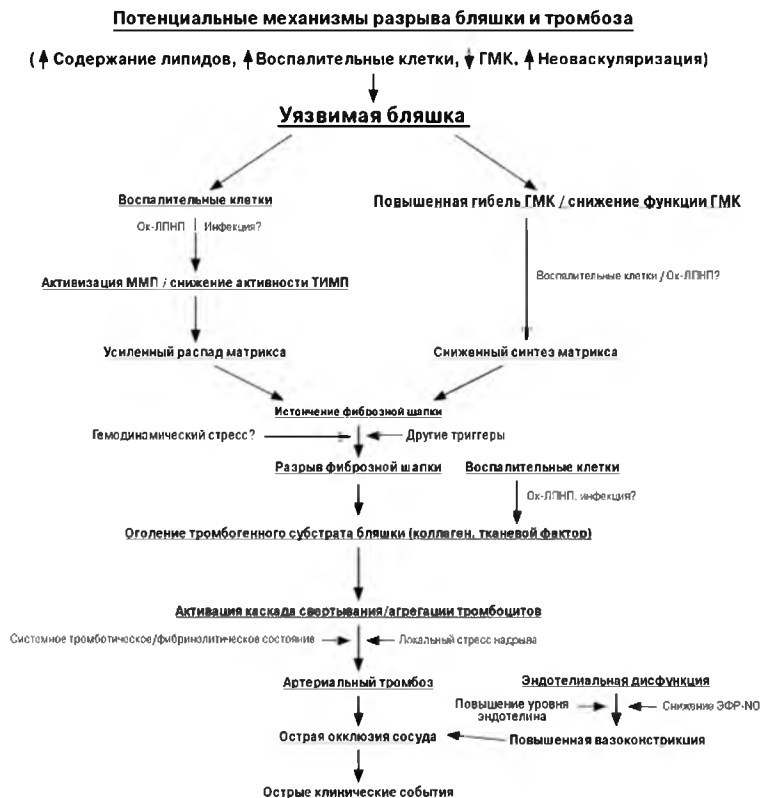
**Таблица 6**  
**Детерминанты уязвимости бляшки к разрыву**

Большое липидное ядро
Тонкая фиброзная шапка
Увеличение количества и активности воспалительных клеток
Макрофаги, Т клетки, тучные клетки
Сниженное содержание коллагена и гладкомышечных клеток
Повышенная неоваскуляризация

с генетической гиперлипидемией было продемонстрировано ускорение атеросклероза при инфекции *C. pneumoniae*. В дополнение к этому результаты пилотных клинических исследований антихламидийных макролидных антибиотиков заинтриговали в отношении способности такой терапии снизить риск повторных коронарных событий (34, 38). В исследованиях *in vitro* сделано предположение, что *C. pneumoniae* может быть триггером проатерогенных событий, таких как формирование пенистых клеток, прокоагулянтная активность и активность металлопротеиназы в моноцитах, что, вероятно, опосредуется через ее протеин теплового шока 60 (33, 35). Выявление молекулярной антигенной мимикрии между определенными антигенами хламидии и миозином позволило еще раз подумать о вовлечении такой антигенной мимикрии в опосредованное через иммунную систему повреждение сосудов и миокарда (39). Хотя прямо не доказано, что эти микроорганизмы могут вызывать атеросклеротические повреждения, тем не менее, возможно, что у некоторых пациентов инфекция в комбинации с другими факторами риска может способствовать атерогенезу или дестабилизации существующих атеросклеротических повреждений. Недавние широкомасштабные клинические исследования терапии антихламидийными антибиотиками не смогли продемонстрировать клинической пользы от такого лечения (40, 41) (табл. 4 и 5).

## АНГИОГЕНЕЗ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Ангиогенез, или неоваскуляризация является следствием воспаления и, в свою очередь, поддерживает хроническое воспаление и фибропролиферацию — процес-



**Рис. 2.** Схема постулированных ключевых этапов, вовлеченных в разрыв бляшки и тромбоз. ГМК — гладкомышечные клетки; Ок-ЛПНП — окисленные липопротеины низкой плотности; ЭФР — эндотелиальный фактор расслабления; ММП — матриксная металлопротеиназа; ТИМП — тканевой ингибитор металлопротеинкиназы.

сы, вовлеченные в атерогенез (табл. 1). Несколько исследований продемонстрировали усиленный неоангиогенез в атеросклеротических повреждениях. Было показано, что гиперхолестеринемия усиливает неоваскуляризацию адвентиции в артериях свиньи еще до развития атеросклеротических повреждений (42). В атеросклеротических повреждениях были выявлены провоспалительные хемокины, такие как ИЛ-8, а также другие ангиогенные факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), которые могут способствовать ангиогенезу (42). Повышенная неоваскуляризация адвентиции и бляшек также предрасполагает к кровоизлиянию внутрь бляшки. В свою очередь, оно может способствовать экспансии липидного ядра через инкорпорирование холестерина из мембран эритроцитов, приводя, таким образом, к быстрому прогрессированию бляшки (43). Недавно полученные данные демонстрируют прогрессирование атеросклероза при назначении СЭФР. Ин-

гибиторные эффекты ангиостатина на моделях атеросклероза у мышей позволяют предположить потенциальную проатерогенную роль ангиогенеза (44, 45).

### ***Нестабильность/уязвимость, разрыв, эрозия бляшки и тромбоз (табл. 6 и рис. 2)***

Механизмом, через который атеросклероз ведет к острым ишемическим синдромам нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда без зубца Q и с зубцом Q и многим случаям внезапной сердечной смерти, является тромбоз, осложнивший атеросклероз (46, 47). В большинстве случаев коронарный тромбоз возникает в результате неравномерного истончения и разрыва фиброзной шапки, часто по краям бляшек, богатых липидами, где макрофаги входят, накапливаются и активируются и где может возникать апоптоз (46, 47). Истончение фиброзной шапки может быть следствием: (1) выработки металлопротеиназ, таких как коллагеназы, джелатиназы, эластазы и стромелизины (46, 47), которую, в свою очередь, стимулируют окисленные ЛПНП, взаимодействие между клетками с участием T клеток, производных из тучных клеток протеаз, окислительных радикалов или инфекционных агентов (46, 47), или (2) ускоренной гибели гладкомышечных клеток и сниженной продукции матрикса (46, 47). Эти изменения также могут сопровождаться продукцией прокоагулянта тканевого фактора и других гемостатических факторов, еще более увеличивающих вероятность тромбоза (46, 47). Тромбоз также может возникать на изобилующем протеогликаном матриксе без большого липидного ядра; в таких случаях выявляют доказательства поверхностной эндотелиальной эрозии (48). Такая эрозия бляшки может быть причиной тромбоза у относительно большого процента молодых людей, умерших внезапной смертью, особенно женщин и курильщиков (48). Точная молекулярная основа этих эрозий бляшки четко не известна. В процесс могут быть вовлечены десквамация эндотелия через активацию базисных мембран-деградирующих металлопротеиназ, усиление тромбогенности циркулирующей крови или апоптоз эндотелиальных клеток, опосредованный через локальную прокоагулянтную активность (49).

Итак, бляшки с большим липидным ядром, активной воспалительной инфильтрацией и истонченной фиброзной шапкой считаются уязвимыми или нестабильными. Их идентификация может быть особенно сложной, поскольку они могут не вызывать симптомов ввиду отсутствия стеноза, ограничивающего кровоток, и, таким образом, не выявляться при стресс-тесте и даже при ангиографии (46, 47). Накопление макрофагов может ассоциироваться с повышением концентраций в плазме как фибриногена, так и С-реактивного белка — двух маркеров воспаления, которые считаются ранними признаками атеросклероза (50). Показано, что повышенные уровни С-реактивного белка являются предикторами повышенного риска неблагоприятных сердечных событий у пациентов с симптомным заболеванием сосудов, а также у бессимптомных лиц с повышенным риском возникновения сосудистого заболевания (50).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Атеросклероз является сложным патологическим процессом, в который вовлечены приток и модификация липопротеинов, усиленный прооксидантный стресс, а также воспалительные, ангиогенные и фибропролиферативные реакции во внеклеточном матриксе в сочетании с накоплением липидов, приводящие в итоге к формированию атеросклеротической бляшки. При атеросклерозе распространена эндотелиальная дисфункция. Она часто манифестируется в виде сниженного вазодилатирующего или усиленного вазоконстрикторного фенотипа, способствующего



сужению просвета сосуда. Тромбоз, являющийся результатом разрыва бляшки или поверхностной эрозии, осложняет атеросклеротический процесс, часто вызывая внезапную окклюзию просвета сосуда, приводящую к острым ишемическим синдромам. Воспалительной реакции и, таким образом, дестабилизации бляшек могут способствовать инфекционные агенты.

Углубление понимания патофизиологии атеросклероза обеспечивает новые направления для его профилактики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases. NIH funding decreases. *Nat Med* 1997;3:600-601.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Nagele T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
- Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-851.
- Springer TA, Cybulsky ML. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. 1. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 511-538.
- Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Torkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;101:353-363.
- Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-4225.
- Nappi C, D'Armentio FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Infimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:111-161.
- Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:997-1001.
- Steinberg D. Low-density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20,963-20,966.
- Rajavashisth TB, Andalibi A, Toritto MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-257.
- Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:699-701.
- Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 1990;11:97-101.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 1996;347:781-786.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-1155.
- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.
- Schoenhagen P, Zlata KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
- Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-943.
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-138.
- van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, et al. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989;61:166-170.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. 2. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 492-510.
- Feng B, Yao PM, Li Y, et al. The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages. *Nature Cell Biol* 2003;5:781-792.
- Hansson GK, Jonasson L, Seifried PS, Stemme S. Immunemechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:567-578.
- Wick G, Roman M, Amberger A, et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J* 1997;11:1199-1207.
- Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997;81:448-454.
- Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature* 1998;394:200-203.
- Xu XH, Shah PK, Faure E, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* 2001;104:3103-3108.
- Bombelli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1),  $\alpha\beta$ 3 Integrin, and GPIb3. *J Exp Med* 1998;187:329-339.
- Chobanian AV, Dzau VJ. Renin-angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. 1. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 237-242.
- Verhoef P, Stampfer MJ. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1995;53:283-288.
- Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998;97:421-424.
- Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-4103.
- Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-407.
- Shah PK. Plaque disruption and coronary thrombosis: new insight into pathogenesis and prevention. *Clin Cardiol* 1997; 20:38-44.

36. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-636.
37. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest* 1999;103:747-753.
38. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group [see comments]. *Lancet* 1997;350:404-407.
39. Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999;283:1335-1339.
40. Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. AZACS Investigators. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:809-813.
41. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1459-1466.
42. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med* 1995;1:27-31.
43. Kolodgie FD, Gold HK, Buike AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-2325.
44. Moulton KS, Heller E, Konecny MA, et al. Angiogenesis inhibitor endostatin or TNP-470 reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation* 1999;99:1726-1732.
45. Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nature Med* 2001;7:425-429.
46. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1859-1867.
47. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:357-368.
48. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282.
49. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation* 1999;99:3103-3109.
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Springer TA, Cybulsky MI. Traffic signaling on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol. 1. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, pp. 511-538.
- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:1111-161.
- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20,963-20,966.
- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.
- Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl):15s-22s.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ИЛ-1 — интерлейкин-1
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
- МКФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор
- СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста
- ТПР — Толл-подобный рецептор
- ICAM-1 — молекула-1 межклеточной адгезии
- VCAM-1 — молекула-1 адгезии к сосудистым клеткам

---

## Факторы риска, включая гиперлипидемии. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

---

*Antonio M. Gotto, Jr., MD, DPhil  
и John Farmer, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в США как среди мужчин, так и среди женщин (1). Однако в течение последнего десятилетия произошел заметный прогресс в области профилактической кардиологии. Вместе с внедрением технологий реваскуляризации, этот прогресс облегчает клиницистам задачу лечения больных атеросклерозом во всем спектре его проявлений, начиная с субклинической ишемической болезни сердца (ИБС) и заканчивая застойной сердечной недостаточностью. Кроме того, прогресс неинвазивных и инвазивных методов визуализации улучшил способность диагностировать наличие и устанавливать степень уязвимости атеросклеротических бляшек. Гипертензия, курение и дислипидемия остаются основными корригируемыми факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза. В данном разделе приводится краткий обзор ведущих факторов риска ИБС. Особое внимание уделяется лечению нарушений липидного обмена на основании практических рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину США (National Cholesterol Education Program, NCEP) 2001 года, в которых подчеркивается значение холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) в качестве первичной цели терапии (2).

### **Немодифицируемые факторы риска**

Помимо повышения уровня Х-ЛПНП, в практических рекомендациях NCEP рассматривается также ряд других факторов риска ИБС (табл. 1). Факторы риска возникновения ИБС разделяются на две категории: корригируемые при соответствующем лечении и те, которые модифицировать невозможно. К последней категории относятся возраст, пол и семейный анамнез преждевременного возникновения заболевания сердца. Общие принципы состоят в том, что риск развития ИБС повышается с возрастом. Он выше у мужчин, чем у женщин, до момента наступления у последних менопаузы. Риск также повышен у пациентов, имеющих родственников первого порядка с анамнезом ранней сердечной заболеваемости. Последние две группы обсуждаются далее в контексте проблем особых популяций, однако все же важно отметить особенности семейного анамнеза. Атеросклероз имеет тенденцию возникать у разных членов семьи. Генетические факторы повышают риск последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (3). Ожирение, гипертензия, дислипидемия и диабет также имеют генетический компонент. Поэтому с целью выявления определенных сочетаний факторов риска, а также индивидуализации липидоснижающего и антигипертензивного лечения и максимального снижения риска следует подробно анализировать семейный анамнез. Сбору семейного анамнеза в

**Таблица 1**  
**Другие факторы риска, которые должны оцениваться**  
**при анализе риска развития ишемической болезни сердца**

Положительные факторы риска
Возраст
Семейный анамнез ИБС
Гипертензия
Курение
Низкий уровень Х-ЛПВП (<40 мг/дл [1,03 ммоль/л]) <sup>a</sup>
Отрицательный фактор риска
Уровень Х-ЛПВП ≥60 мг/дл (1,55 ммоль/л) <sup>b</sup>
Эквиваленты риска ИБС
Наличие множественных факторов риска — риск развития ИБС за последующие 10 лет >20%
Другие сердечно-сосудистые заболевания (инсульт, заболевания периферических артерий, аневризма аорты)
Сахарный диабет

<sup>a</sup> Подтвержденный несколько раз в разное время.

<sup>b</sup> Если уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) ≥60 мг/дл (1,55 ммоль/л), отнимите один фактор риска (поскольку высокий уровень Х-ЛПВП снижает риск развития ИБС).

клинической практике не уделяется надлежащего внимания. Тем не менее, данный фактор позволяет идентифицировать группы больных с высоким риском, в отношении которых может быть оправданной агрессивная стратегия снижения риска.

### МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Из соображений краткости в данном разделе рассматриваются основные модифицируемые факторы риска: гипертензия, табакокурение и дислипидемия. Остальные модифицируемые факторы риска, такие как ожирение, диабет и метаболический синдром, а также лишь недавно признанные факторы риска обсуждаются в последующих разделах.

#### *Гипертензия*

Повышение систолического и диастолического артериального давления коррелирует с повышенной заболеваемостью и смертностью. В седьмом отчете Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC VII) (4) выделено несколько других ключевых положений, связанных с контролем гипертензии, включая следующие: (1) систолическое артериальное давление (САД) выше 140 мм рт. ст. у пациентов старше 50 лет является намного более важным фактором риска развития ССЗ, чем высокое диастолическое давление (ДАД); и (2) риск развития ССЗ удваивается при повышении артериального давления (АД) на каждые 20/10 мм рт. ст., начиная с уровня 115/75 мм рт. ст.; у пациентов с нормальным АД в возрасте 55 лет риск развития гипертензии в течение их жизни составляет 90%. В отчете JNC VII также выделена категория пациентов с «предгипертензией», имеющих САД от 120 до 139 мм рт. ст. или ДАД от 80 до 89 мм рт. ст., которым необходимо изменение образа жизни с целью профилактики ССЗ.

В недавнем достаточно противоречивом исследовании ALLHAT не было выявлено отличий в отношении первичной конечной точки нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и фатальных осложнений ИБС при сравнении тиазидного диуретика, дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (5). Частично на основании упомянутых результатов в отчете JNC VII рекомендуется назначение тиазидных диуретиков большинству пациентов с неосложненной гипертензией как в качестве монотерапии, так и в ком-

бинации с препаратами из других классов. При определенных состояниях с высоким риском могут быть показаны антигипертензивные препараты других классов. Большинство пациентов с гипертензией нуждаются в приеме двух и более антигипертензивных средств для достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. или <130/80 мм рт. ст. у больных с диабетом или хроническими заболеваниями почек). Если АД превышает целевой уровень более чем на 20/10 мм рт. ст., в отчете JNC VII рекомендуется рассмотреть целесообразность применения двух препаратов, одним из которых должен быть тиазидный диуретик. Доказано, что контроль АД снижает риск развития инсульта, ИМ и сердечной недостаточности, и антигипертензивная терапия должна быть краеугольным камнем всех профилактических мероприятий.

### **Курение**

Взаимосвязь между табакокурением и риском для здоровья неоспорима. Несмотря на то, что использование табачных изделий среди взрослого населения с 1965 года снизилось на 45%, 25,7% мужчин и 21% женщин старше 18 лет в настоящее время курят (6). Курение ассоциируется с рядом проатерогенных патологических процессов, включая снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП), эндотелиальную дисфункцию и стимуляцию окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Курение может также неблагоприятно влиять на активность липопротеинлипазы, оказывая вредное действие на липидный профиль вследствие угнетения катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов (7). Эндотелиальная дисфункция, возникающая под влиянием табакокурения, также приводит к нарушению равновесия между тромбогенными и фибринолитическими факторами. Было показано, что курение табака угнетает продукцию тканевого активатора плазминогена (т-АП) и повышает уровни ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и фибриногена, что приводит к потенциальному снижению способности организма растворять тромбы в коронарных сосудах (8).

Отказ от курения снижает сердечно-сосудистый риск. Метаанализ показателей смертности после отказа от курения выявил снижение относительного риска общей смертности у курильщиков с ИБС на 36% (9).

### **Дислипидемия**

Дислипидемия является одним из самых важных модифицируемых факторов риска развития ИБС. Однако сам по себе уровень общего холестерина сыворотки имеет минимальное прогностическое значение у конкретного пациента, учитывая значительный перекрест показателей у пациентов с атеросклерозом и без него (10). Холестерин распределен в различных фракциях липопротеинов, имеющих различное клиническое влияние на сердечно-сосудистый риск. Основными циркулирующими липопротеинами, которые мы будем обсуждать, являются богатые триглицеридами липопротеины, ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (11). Они представляют собой растворимые в воде частички со сложной структурой, отвечающие за транспорт липидов в пределах сосудистого русла.

### **Липопротеины, богатые триглицеридами**

Хиломикроны являются большими частичками, богатыми триглицеридами. Они образуются в кишечнике из поступающих с пищей жиров. Плотность этих частичек составляет меньше 0,95 г/мл для хиломикронов и 1,006 г/мл для остаточных хиломикронов (11). Хиломикроны имеют диаметр от 800 до 5000 Å. Когда липопротеины подвергаются электрофорезу, они остаются в исходном положении. Остаточные

хиломикроны, которые в норме быстро выводятся из кровотока, представляют собой не полностью гидролизированные частички. Их диаметр превышает 300 Å, и для них также характерно отсутствие мобильности при электрофорезе. Гиперхиломикронемия наблюдается редко, в основном в педиатрической практике. Данное нарушение может являться следствием врожденного отсутствия липопротеинлипазы или ее естественного активатора апо-липопротеина (apo) C-II (12). У взрослых гиперхиломикронемия может наблюдаться при диабете, множественной миеломе, системной волчанке и острой перемежающейся порфирии.

В отличие от хиломикронов, образующихся из экзогенных источников, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) переносят триглицериды эндогенного происхождения. Их плотность ниже 1,006 г/мл, а диаметр частичек находится в пределах от 300 до 800 Å (11). Генетически определенная повышенная продукция ЛПОНП является признаком семейной гиперхолестеринемии и семейной комбинированной гиперлипидемии. Повышение уровня триглицеридов наблюдается также при различных приобретенных состояниях, таких как диабет, ожирение, при лечении определенными лекарственными препаратами, включая некардиоселективные β-блокаторы и эстрогены. ЛПОНП вырабатываются в печени и являются мобильными при электрофорезе, занимая область пре-β-частиц. Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются вследствие неполного катаболизма ЛПОНП и также богаты триглицеридами. Плотность этих частичек составляет от 1,006 до 1,019 г/мл, диаметр — от 250 до 350 Å (11). Частицы ЛППП мигрируют при электрофорезе в широкую область β-частиц. Остаточные частицы ЛПОНП являются атерогенными липопротеинами, особенно в условиях их неэффективного выведения, например при диабете (13).

### **Липопротеины низкой плотности**

ЛПНП переносят основную массу циркулирующего холестерина; их основным компонентом является эфир холестерина. Плотность этих высоко атерогенных частиц составляет от 1,019 до 1,063 г/мл, а диаметр — от 180 до 280 Å (11). ЛПНП мигрируют при электрофорезе в область β-частиц. ЛПНП являются основными атерогенными липопротеинами; повышение уровня Х-ЛПНП сопряжено с увеличением риска развития ИБС. В современных рекомендациях ЛПНП считаются первичной целью липидоснижающей терапии.

### **Липопротеины высокой плотности**

ЛПВП переносят в основном эфир холестерина. Они представляют собой маленькие частицы плотностью от 1,063 до 1,210 г/мл и диаметром от 50 до 90 Å, мигрирующие при электрофорезе в α-область (11). В эпидемиологических исследованиях выявлена взаимосвязь между высоким уровнем Х-ЛПВП и снижением риска развития атеросклероза (14). Предполагаемые механизмы этой кардиопротекции являются неоднозначными. Они включают обратный транспорт холестерина, восстановление функции эндотелия, антиоксидантную активность и повышенную продукцию простаглицина. Основными белковыми компонентами ЛПВП являются А-I и А-II, играющие роль в атерогенезе. В предварительном исследовании с внутривенной инфузией мутантного apo A-I, известного под названием apo A-I milano, была показана заметная регрессия очагов атеросклероза по данным внутрисосудистой ультрасонографии. Это может представлять новый терапевтический подход (15).

Кроме этого, метаболизм ЛПВП тесно связан с катаболизмом триглицеридов и, таким образом, является показателем эффективности метаболизма ЛПОНП.

**Таблица 2**  
**Классификация гиперлипидемий по Фредриксону**

Фенотип	Повышение уровня липопротеинов	Повышение уровня липидов	ОХ плазмы	ТГ плазмы	Относительная частота (%) <sup>a</sup>
I	Хиломикроны	ТГ	N до ↑	—	<1
IIa	Х-ЛПНП	ОХ	↑↑	N	10
IIb	Х-ЛПНП и Х-ЛПОНП	ТГ, ОХ	↑↑	↑↑	40
III	ЛПВП	ТГ, ОХ	↑↑	↑↑↑	<1
IV	Х-ЛПОНП	ТГ, ОХ	N до ↑	↑↑	45
V	Х-ЛПОНП и хиломикроны	ТГ, ОХ	↑ до ↑↑	↑↑↑↑	5

ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; N — норма; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины промежуточной плотности.

<sup>a</sup> % пациентов в США с гиперлипидемией.

(Адаптировано по данным Международного бюро информации о липидах. Издание «LIB Lipid Handbook for Clinical Practice», New York City, 1995, стр. 29.)

**Таблица 3**  
**Некоторые причины первичной дислипидемии**

Гиперхолестеринемия
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
Семейный дефект apo B-100
Полигенная гиперхолестеринемия
Нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности
Семейная гипоальфалипотеинемия
Дефицит лецитин : холестерин ацилтрансферазы
Семейный дефицит apo A-I/C-III
Болезнь Тангьера, болезнь рыбьего глаза
Apo A-I <sub>Милано</sub> (вариант A-I)
Первичные комбинированные гиперлипидемии
Семейная комбинированная гиперлипидемия
Гиперлипидемия III типа
Первичная гипертриглицеридемия
Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV или V типов)
Семейная хиломикронемия
Дефицит липопротеинлипазы
Дефицит apo C-III

Низкий уровень Х-ЛПВП часто связан с низкой физической активностью, ожирением, диабетом, гипертриглицеридемией, наследственной патологией и курением.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

Уровень циркулирующих липопротеинов можно определить количественно и в последующем классифицировать с помощью ряда методик, включая ультрацентрифугирование по плотности, определение мобильности при электрофорезе, а также по химическим составляющим, таким как аполипопротеины на поверхности этих частичек. Несмотря на наличие современных молекулярно-биологических и генетических классификаций, традиционная система фенотипирования по Фредриксону не утратила своей ценности для практикующего врача. В то же время, она не позволяет дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, а также не учитывает уровень ЛПВП, атерогенные частички липопротеина(а) или подтипы липопротеинов (табл. 2).

**Таблица 4**  
**Некоторые причины вторичной дислипидемии**

↑ X-ЛПНП	Гипотиреоз	Холестаза
	Нефротический синдром	Дисглобулинемия
	Хронические заболевания печени	Нервная анорексия
↑ ТГ	Злоупотребление алкоголем	Применение диуретиков
	Ожирение	Экзогенные эстрогены (пероральный прием)
	Беременность	Лечение изотретиноином
	Сахарный диабет	Синдром Кушинга
	Гипотиреоз	Применение оральных контрацептивов
	Хроническая почечная недостаточность	
↓ X-ЛПВП	Применение β-блокаторов	
	Низкая физическая активность	Ожирение
	Курение	Гипертриглицеридемия
	Сахарный диабет	

X ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; X ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

**Таблица 5**  
**Классификация уровней липидов в соответствии с NCEP (ATP III)**

Общий холестерин (мг/дл [ммоль/л])	
<200(5,2)	Желательный
200–239(5,3–6,2)	Погранично высокий
≥240(≥6,3)	Высокий
X ЛПНП (мг/дл [ммоль/л])	
<100(2,6)	Оптимальный
100–129(2,6–6,3)	Практически оптимальный/выше оптимального
130–159(3,4–4,1)	Погранично высокий
160–189(4,2–4,9)	Высокий
≥190(≥5,0)	Очень высокий
X ЛПВП (мг/дл [ммоль/л])	
<40(1,03)	Низкий
≥60(≥1,5)	Высокий
Триглицериды (мг/дл [ммоль/л])	
<150(≤1,7)	Нормальный
150–199(1,8–2,2)	Погранично высокий
200–499(2,3–5,6)	Высокий
≥500(≥5,7)	Очень высокий

X ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности;

X ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Для перевода единиц в ммоль/л умножьте уровень холестерина на 0,02586.

а триглицеридов на 0,01129. (Адаптировано из источника 2.)

### **Первичные и вторичные дислипидемии**

Обычно первичные дислипидемии возникают вследствие взаимодействия генетических и экзогенных факторов. В таблице 3 приведены основные первичные дислипидемии. Для постановки диагноза первичной генетической дислипидемии необходимо систематическое исключение всех причин вторичных дислипидемий. При многих заболеваниях дислипидемия является вторичным проявлением ряда состояний (табл. 4). В таких случаях лечение первичного фонового заболевания предшествует лечению собственно дислипидемии.

### **Практические рекомендации NCEP**

Группой NCEP разработаны практические рекомендации в отношении скрининга, диагностики и лечения дислипидемий. Были выделены как целевые, так и нежелательные уровни различных фракций липидов (табл. 5). Поскольку атерогенез



**Таблица 6**  
**Фремингемский алгоритм оценки**  
**10-летнего риска возникновения ишемической болезни сердца**

1. Суммируйте баллы по факторам риска				2. Оценка риска													
Возраст (лет)	Баллы		ОХ (мг/дл)	Количество баллов по возрасту (в годах)								Мужчины		Женщины			
	Мужчины	Женщины		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Общее количество баллов	10-летний риск, %	Общее количество баллов	10-летний риск, %					
20-34	-9	-7	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	<0	<1	<9	<1		
35-39	-4	-3	160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1	8	1		
40-44	0	0	200-239	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1	10	1		
45-49	3	3	240-279	9	11	6	8	4	5	2	3	1	2	11	1		
50-54	6	6	≥280	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2	12	1		
55-59	8	8	Количество баллов по возрасту (в годах)								4	1	13	2			
60-64	10	10	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	5	2	14	2	5	2	14	2		
65-69	11	12	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	6	2	15	3	
70-74	12	14	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	7	3	16	4	
75-79	13	16	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	8	4	17	5	
Некурящие				0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	5	18	6	
Курящие				8	9	5	7	3	4	1	2	1	1	10	6	19	8
Систолическое АД (мм рт. ст.)	Не леченные		Леченные	Х-ЛПВП (мг/дл)	Баллы												
	М	Ж			М	Ж	Мужчины	Женщины									
<120	0	0	0	0	≥60	-1	-1										
120-129	0	1	1	3	50-59	0	0										
130-139	1	2	2	4	40-49	1	1										
140-159	1	3	2	5	<40	2	2										
≥160	2	4	3	6													

М — мужчины; Ж — женщины; ОХ — общий холестерин; АД — артериальное давление; Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов низкой плотности. (Адаптировано из источника 2.)

начинается в относительно раннем возрасте, NCEP рекомендует проводить анализ липидного профиля у всех лиц старше 20 лет, как минимум, раз в 5 лет.

В последних рекомендациях NCEP (Adult Treatment Panel III, АТР III) подчеркивается целесообразность оценки краткосрочного (в пределах ближайших 10 лет) риска развития ИБС у пациентов с целью определения интенсивности лечения. Пациентов можно отнести к одной из трех категорий: группе лиц с ИБС или профилем риска, приравненным к ИБС, то есть «эквивалентом ИБС»; группе с множественными факторами риска (2 и более); и группе с 0 или 1 фактором риска. Идентификация группы «эквивалента ИБС» стало существенным дополнением предыдущих практических рекомендаций. К данной категории относятся пациенты с другими формами атеросклероза, диабетом и 10-летним риском возникновения ИБС, превышающим 20%. Подобная схема свидетельствует о признании континуума сердечно-сосудистого риска, сглаживая различие между «первичной» и «вторичной» профилактикой.

## ОЦЕНКА ОБЩЕГО РИСКА

Общий риск рассчитывается с помощью модифицированной версии Фремингемского алгоритма (табл. 6). У пациентов без ИБС в анамнезе, а также с двумя и более факторами риска, помимо высокого уровня Х-ЛПВП, необходимо знать уровень общего риска. Это позволяет определять пороговый уровень Х-ЛПВП, при котором следует начинать медикаментозное лечение. Модифицированный Фремингемский балл, используемый в рекомендациях NCEP (АТР III), отражает вклад ведущих традиционных факторов риска (например курения, уровня общего холестерина, Х-ЛПВП, возраста, АД и пола). При этом он не учитывает риск, связанный с недавно признанными факторами риска, такими как гомоцистеин, липопротеин(а) и маркеры

воспаления. В рекомендациях NCEP (АТР III) указано, что наличие новых факторов риска может влиять на клиническое решение в пользу тактики более агрессивного лечения, например, использования липидснижающих препаратов. Американская кардиологическая ассоциация и центры по контролю и профилактике заболеваний опубликовали совместное заявление в поддержку определения уровня воспалительного маркера С-реактивного белка с подобной целью (16). Кроме того, в рекомендациях NCEP (АТР III) упоминается, что некоторым лицам с высоким долгосрочным риском показано назначение препаратов, снижающих уровень Х-ЛПНП, несмотря на то, что в современных стандартах их применение не считается оправданным по отношению к стоимости.

При первичном обследовании пациента врач должен установить профиль факторов риска. Для этого определяют уровень Х-ЛПНП, а также шести других положительных и одного отрицательного фактора риска (см. табл. 1). Повышенный уровень Х-ЛПВП обычно связан со сниженным риском возникновения раннего атеросклероза. Уровень Х-ЛПВП >60 мг/дл (1,55 ммоль/л) считается отрицательным фактором риска и позволяет не учитывать один из других факторов риска. Высокий риск, определяемый как наличие двух и более факторов риска развития ИБС, обуславливает необходимость более активного вмешательства в плане первичной профилактики у взрослых, несмотря на отсутствие клинических признаков ИБС. Возраст (определенный отдельно для мужчин и женщин) считается фактором риска, поскольку частота возникновения и распространенность ИБС выше в пожилом возрасте, нежели у молодых пациентов, а также у мужчин, чем у женщин того же возраста до возникновения периода постменопаузы.

Учитывая современное состояние системы здравоохранения, проведение массового скрининга липидов у пациентов можно считать непрактичным и экономически невозможным. Однако целесообразно проводить выборочный скрининг среди пациентов с высокой степенью риска.

## **Первичная профилактика**

В рекомендациях NCEP установлены целевые уровни липидов для первичной профилактики. Уровень общего холестерина <200 мг/дл (<5,17 ммоль/л) определен как желательный. Уровень общего холестерина в пределах от 200 до 239 мг/дл (5,17–6,18 ммоль/л) определен как погранично высокий, а уровень выше 240 мг/дл (6,21 ммоль/л) — однозначно повышенный. Определение рекомендуемых уровней липидов для стратификации риска в некоторой степени условное, поскольку точный клинический пороговый уровень, ниже которого снижение уровня липидов не является эффективным или даже приносит вред, в проспективных клинических исследованиях до сих пор не установлен.

После установления профиля факторов риска у каждого конкретного пациента и определения уровня липидов врач должен рассчитать общий балл факторов риска для принятия решения о дальнейшем лечении. Пациенты без клинических признаков атеросклероза и имеющие допустимый профиль факторов риска, включая нормальный уровень общего холестерина и Х-ЛПВП, не нуждаются в особых вмешательствах. Однако их следует проинструктировать о необходимости изменения образа жизни, например повышения физической активности и соблюдения диеты с целью снижения риска. У пациентов группы низкого риска профиль факторов риска и уровень холестерина необходимо повторно оценивать через 5 лет. Пациентов с погранично высоким уровнем общего холестерина и нормальным уровнем Х-ЛПВП при наличии менее двух факторов риска следует инструктировать относительно диетоте-

рапии и других мероприятий (физическая активность, снижение массы тела и т. п.) как методов снижения риска коронарного атеросклероза. Тем не менее, необходимо придерживаться тактики более внимательного наблюдения за такими пациентами с повторной оценкой факторов риска и липидного профиля через 1–2 года.

Проведение полного анализа липидов с определением уровня Х-ЛПНП рекомендуется у пациентов с низким уровнем Х-ЛПВП при наличии двух и более факторов риска в случае высокого или погранично высокого уровня общего холестерина. Желательно, чтобы уровень Х-ЛПНП не превышал 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Уровень Х-ЛПНП более 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) считается повышенным при первичной профилактике. При этом пограничные значения находятся в пределах от 130 до 159 мг/дл (3,36–4,11 ммоль/л). При относительно нормальном уровне Х-ЛПНП профилактика заключается в соблюдении диеты, подобно мероприятиям в общей популяции. При погранично высоком уровне Х-ЛПНП и наличии менее двух других факторов риска также рекомендуется соблюдение диеты и повышение физической активности, а анализ липопротеинов следует повторить через 1 год. У лиц с погранично высоким уровнем Х-ЛПНП, при наличии двух и более других факторов риска или с высоким уровнем Х-ЛПНП анализ следует повторить через 2 месяца и попытаться уменьшить уровень Х-ЛПНП до более желательного.

### **Вторичная профилактика**

Из рекомендаций NCEP (АТР III) для пациентов, перенесших острое коронарное событие, ключевым является начало липидоснижающего лечения до выписки из больницы или одновременно с ней. Такой подход имеет два преимущества: (1) у пациентов на тот момент будет особая мотивация к началу и соблюдению мер по снижению риска и (2) если указанное лечение не началось рано, это способствует формированию «провала в лечении» с потенциально непоследовательным и фрагментированным лечением пациента в динамике.

Тактика вторичной профилактики является более агрессивной, что связано с высоким риском возникновения повторных событий. Уровень холестерина снижается при различных острых состояниях, включая ИМ. Поэтому определение уровня липидов в периинфарктном периоде может давать клинически ложные показатели. Однако в первые 24 часа после острого ИМ уровни липидов, как правило, достоверные и могут учитываться в стратификации риска (17). Кроме того, если повышенный уровень липидов сохраняется позже, чем через 24 часа после ИМ, можно предположить, что до возникновения острого события уровень Х-ЛПНП был значительно повышенным. Таким образом, высокий риск может быть обусловлен возможными генетическими факторами дислипидемии. В случае установленного диагноза ИБС рекомендуется достижение терапевтического уровня Х-ЛПНП <100 мг/дл (2,59 ммоль/л), а у пациентов из группы самого высокого риска следует стремиться к показателю <70 мг/дл (1,81 ммоль/л). Тем не менее, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что могут быть оправданными даже более низкие уровни (18). У пациентов из группы высокого риска, у которых не предполагается возможность достижения целевых уровней холестерина в соответствии с NCEP лишь путем изменения образа жизни, одновременно с диетотерапией и повышением физической активности можно начинать медикаментозную терапию.

### **Вторичные цели лечения**

Согласно практическим рекомендациям NCEP (АТР III), после достижения контроля уровня Х-ЛПНП внимание клинициста может переключиться на другие проблемы.

**Таблица 7**  
**Компоненты диеты — составляющей коррекции образа жизни**

<i>Питательные вещества</i>	<i>Рекомендованное потребление</i>
Насыщенные жиры	Менее 7% общего количества калорий
Полинасыщенные жиры	До 10% общего количества калорий
Мононенасыщенные жиры	До 20% общего количества калорий
Все жиры	25–35% общего количества калорий
Углеводы	50–60% общего количества калорий
Клетчатка	20–30 г в день
Белки	Примерно 15% общего количества калорий
Холестерин	Менее 200 мг/день
Общее количество калорий (энергия)	Баланс поступления энергии и ее расхода для поддержания желательной массы тела/предотвращения ожирения

У пациентов с уровнем триглицеридов  $>200$  мг/дл (2,26 ммоль/л) врачи могут использовать в качестве вторичной цели терапии уровень холестерина, за исключением Х-ЛПВП. Этот показатель, свидетельствующий об уровне холестерина как ЛПНП, так и уровне богатых триглицеридами атерогенных липопротеинов, определяется как разница между уровнем общего холестерина и уровнем Х-ЛПВП. Целевой уровень холестерина, за исключением Х-ЛПВП, можно определить путем добавления к целевому уровню Х-ЛПНП 30 мг/дл (0,76 ммоль/л). Другой вторичной целью терапии является устранение совокупности проатеросклеротических факторов риска, известных как метаболический синдром (см. ниже по тексту).

## ЛЕЧЕНИЕ

### *Коррекция образа жизни*

Терапевтическая коррекция образа жизни (ТКОЖ) у всех пациентов должна стать первым этапом профилактического лечения и продолжаться даже после начала медикаментозного лечения. Нужно ограничить употребление калорий и насыщенных жиров. Это является первичным методом поддержания идеальной массы тела и снижения уровня циркулирующего общего холестерина и Х-ЛПНП. Диетотерапия должна сочетаться с регулярной программой повышения физической активности. Пациентам с установленным диагнозом атеросклероза необходим более тщательный контроль и дополнительные указания.

Эксперты NCEP разработали тип диеты для ТКОЖ с целью первичной и вторичной профилактики (табл. 7). В первичной профилактике, при наличии у пациента менее двух факторов риска, диетотерапия рекомендуется при уровне Х-ЛПНП 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и выше. Наличие двух или более факторов риска требует более агрессивного подхода в первичной профилактике, и ТКОЖ следует начинать при уровне Х-ЛПНП 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) и выше. Во вторичной профилактике диетотерапию рекомендуется начинать с целью снижения уровня Х-ЛПНП ниже 100 мг/дл (2,59 ммоль/л).

При использовании диетотерапии следует контролировать пациента относительно приверженности к лечению, а также достижения целевых уровней массы тела и липидов. Диетотерапия, как правило, подразумевает 3-месячный период оценки эффективности до обсуждения целесообразности медикаментозного лечения. Однако, учитывая доказанную в проспективных клинических исследованиях эффективность модификации уровня липидов у пациентов группы высокого риска (например вторичная профилактика или эквивалент риска ИБС), допускается одновременное начало медикаментозной терапии и ТКОЖ (19).

**Таблица 8**  
**Тактика лечения в зависимости**  
**от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности**

Категория риска	Целевой уровень Х-ЛПНП	Уровень Х-ЛПНП для начала ТКОЖ	Уровень Х-ЛПНП для начала медикаментозного лечения
0–1 другой фактор риска <sup>a</sup>	<160 мг/дл (4,14 ммоль/л)	≥160 мг/дл	≥190 мг/дл (4,91 ммоль/л) (160–189; возможно использование препаратов, снижающих уровень Х-ЛПНП)
2+ других факторов риска (10-летний риск ИБС ≤20%)	<130 мг/дл (3,36 ммоль/л)	≥130 мг/дл	10-летний риск 10–20%: ≥130 мг/дл 10-летний риск <10%: ≥160 мг/дл
ИБС или эквивалент риска ИБС (10-летний риск >20%)	<100 мг/дл (2,59 ммоль/л)	≥100 мг/дл	≥130 мг/дл (100–129; возможна медикаментозная терапия) <sup>b</sup>

Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТКОЖ — терапевтическая коррекция образа жизни; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

<sup>a</sup> Практически у всех пациентов с наличием 0–1 дополнительного фактора риска 10-летний риск не превышает 10%; таким образом, оценка 10-летнего риска у лиц с 0–1 фактором риска не обязательна.

<sup>b</sup> Некоторые эксперты для данной категории рекомендуют использование препаратов для снижения Х-ЛПНП, если не удается достичь уровня Х-ЛПНП <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) путем исключительно ТКОЖ. Другие отдают предпочтение препаратам для первичной коррекции уровня триглицеридов и ЛПВП, например никотиновой кислоте или фибратам. (Адаптировано из источника 2.)

## Физическая активность

Недостаточная физическая активность не относится к первичным факторам риска развития ИБС, но рекомендуется как цель для вмешательства. Низкая физическая активность часто сосуществует с кардиальными факторами риска, включая дислипидемию, ожирение и нарушение толерантности к глюкозе. В то же время, регулярная физическая активность коррелировала в эпидемиологических исследованиях с низкой частотой возникновения ИБС (20). Влияние физической активности на сердечно-сосудистые факторы риска является производным как продолжительности, так и интенсивности физической активности. Физическая активность обуславливает повышение уровня Х-ЛПВП, степень которого скорее зависит от общего расстояния, преодоленного за неделю в режиме ускоренной ходьбы или бега, чем от интенсивных коротких эпизодов быстрого бега. У бегунов на длинные дистанции уровень Х-ЛПВП повышался гораздо заметнее, нежели у лиц, пробежавших менее 16 км в неделю (21). Физическая активность в свободное от работы время находится в обратной взаимосвязи с ангиографическими признаками ишемической болезни. Она обратно и независимо связана с содержанием ряда маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А и молекулы внутриклеточной адгезии. Это свидетельствует о том, что снижение коронарного риска благодаря увеличению физической активности в свободное от работы время, по крайней мере, частично связано с ослаблением процесса воспаления. Оно может не зависеть от традиционного влияния физической активности на массу тела и липидный обмен (22). Физическая активность должна поощряться у пациентов с риском возникновения атеросклероза.

## Медикаментозное лечение

Невозможность достичь целевых уровней холестерина в соответствии с рекомендациями NCEP только лишь путем ТКОЖ может быть основанием для начала медикаментозной терапии. Однако при решении вопроса о приеме липидснижающих средств следует учитывать стоимость и потенциальный риск отдаленных побочных эффектов монотерапии, а также возможность лекарственного взаимодействия при

**Таблица 9**  
**Выбор препаратов при дислипидемии, резистентной к диетотерапии**

<i>Дислипидемия (фенотип Фредриксона)</i>	<i>Медикаментозная терапия</i>
Повышение уровня Х-ЛПНП (Тип II-A) <sup>a</sup>	Препараты первого выбора Ионообменные смолы (холестирамин, колестипол, колесевелам) Статины (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин) Препараты второго выбора Фибраты (клофибрат, гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, цiproфибрат)
Повышение уровня триглицеридов (Типы IV и V) <sup>b</sup>	Фибраты (клофибрат, гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, цiproфибрат) Никотиновая кислота
Повышение уровня Х-ЛПНП и триглицеридов (Типы IIВ и III) <sup>c</sup>	Никотиновая кислота Фибраты (клофибрат, гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, цiproфибрат) Статины (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин)
Изолированный низкий уровень Х-ЛПВП <sup>d</sup>	Никотиновая кислота

Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

<sup>a</sup> Никотиновая кислота или высокие дозы статинов могут назначаться пациентам с семейным дефектом apoB-100.

<sup>b</sup> У пациентов с гиперлипидемией I типа (гиперхиломикронемия) медикаментозная терапия неэффективна при отсутствии липопротеинлипазы.

<sup>c</sup> Пациентам с гиперлипидемией IIВ типа (повышение уровней Х-ЛПНП и ЛПОНП-триглицеридов) может быть показано комбинированное лечение фибратами и статином, однако оно не одобрено Администрацией пищевых продуктов и препаратов США (FDA) в связи с возможностью токсического влияния на мышцы подобной комбинации препаратов, риск которого составляет 1–5%. Гиперлипидемия III типа лечится путем ограничения жиров в диете и с помощью фибратов.

<sup>d</sup> Фибраты также могут использоваться с целью повышения уровня Х-ЛПВП, однако они более эффективны при ассоциированной гипертриглицеридемии. Некоторые эксперты рекомендуют снижать уровень Х-ЛПНП с помощью статинов у таких пациентов с целью нормализации соотношения Х-ЛПНП : Х-ЛПВП.

одновременном приеме сопутствующих препаратов. В первичной профилактике при относительно невысоком риске рекомендуется соблюдение диеты в течение не меньше 3 месяцев, после чего оценивают целесообразность начала медикаментозного лечения. В то же время, при проведении первичной профилактики у пациентов с высокой степенью риска, что связано с тяжелой генетической дислипидемией или наличием множественных факторов риска развития ИБС, а также вторичной профилактики, либо у пациентов с эквивалентом риска развития ИБС показано более раннее начало медикаментозного лечения. Это обусловлено положительным соотношением риска и пользы в такой группе пациентов.

В практических рекомендациях NCEP (ATP III) установлены пороговые уровни концентрации Х-ЛПНП, при которых следует начинать первичную или вторичную профилактику. Принятие решения зависит от уровня липидов и сопутствующих факторов риска (табл. 8). Однако с момента публикации этих рекомендаций в нескольких исследованиях с применением статинов — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) были получены убедительные результаты. Они свидетельствовали в пользу более широкого применения указанных препаратов у пациентов с высоким риском, независимо от исходного уровня Х-ЛПНП (18, 19).

Выбор препаратов, липидные эффекты которых направлены на значимое нарушение липидного обмена (например повышение уровня общего холестерина и Х-ЛПНП или нарушение обмена триглицеридов и Х-ЛПВП), может способствовать оптимизации медикаментозной терапии. В таблице 9 приведены препараты выбора в зависимости от имеющейся дислипидемии.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА Х-ЛПНП

**Секвестранты желчных кислот.** Секвестранты желчных кислот, или ионообменные смолы, являются четвертичными солями аммиака; на современном рынке они представлены холестираминном, коlestиполом и колесевеламом. Эффективность, механизм действия и профиль побочных эффектов трех упомянутых представителей данного класса препаратов являются сходными. Колесевелам имеет уникальную полимерную структуру, способствующую снижению частоты желудочно-кишечных побочных эффектов и взаимодействия с другими препаратами (23). Секвестранты желчных кислот прерывают поступление богатых холестерином желчных кислот из кишечника в печень путем связывания с отрицательно заряженными желчными солями в пищеварительном тракте. Таким образом, увеличивается количество холестерина, выводимого с калом. Колесевелам может связываться с эквивалентным количеством желчных кислот при использовании меньшей дозы вследствие структурной модификации молекулы. Повышенное выведение холестерина с калом приводит к снижению уровня внутрипеченочного холестерина. Далее стимулируется активация печеночного апо В/Е рецептора, известного также как рецептор ЛПНП, который распознает и связывает липопротеины, содержащие апо В (например ЛПНП, ЛПОНП) или апо Е (например хиломикроны). Повышение активности этого рецептора активизирует выведение Х-ЛПНП из плазмы, увеличивается количество холестерина через пищеварительный тракт преобладает над процессом клиренса Х-ЛПНП в плазме, что приводит к уменьшению внутрипеченочного запаса холестерина и вторичной стимуляции ГМГ-КоА редуктазы — фермента, являющегося ключевым в синтезе холестерина. Вторичная активация ГМГ-КоА редуктазы уменьшает длительную эффективность монотерапии секвестрантами желчных кислот, поскольку этот фермент способствует повышению синтеза холестерина.

Холестирамин можно применять в дозе до 24 г в день, а коlestипол — в максимальной дозе до 30 г в день. Секвестранты желчных кислот неприятные на вкус. Поэтому их, как правило, смешивают с различными добавками для повышения степени соблюдения пациентами схемы приема препаратов. Колесевелам назначают по шесть капсул в день (625 мг колесевелама в одной капсуле), что улучшает соблюдение большими схем приема препаратов. Пациенты, способные переносить максимальную дозу секвестрантов желчных кислот, могут надеяться на снижение уровня Х-ЛПНП от 15 до 30%. Эти препараты, как правило, не оказывают особого влияния на уровень Х-ЛПВП, хотя у некоторых пациентов возможно повышение его концентрации на 3–5%. Секвестранты желчных кислот преимущественно не влияют на уровень Х-ЛПОНП в плазме. Однако у пациентов со склонностью к гипертриглицеридемии (например при диабете, ожирении или резистентности к инсулину) лечение ионообменными смолами может сопровождаться возрастанием уровня циркулирующих триглицеридов.

Секвестранты желчных кислот в качестве монотерапии в течение последних лет используют меньше в связи с появлением более эффективных и лучше переносимых на вкус препаратов, таких как статины. Основными побочными эффектами лечения секвестрантами желчных кислот являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности запоры, тошнота и другие неспецифические желудочно-кишечные симптомы. Поскольку данные препараты неспецифически связываются с другими лекарственными средствами, лечение ионообменными смолами может препятствовать всасыванию ряда часто используемых сердечно-сосудистых препаратов, таких как дигоксин,  $\beta$ -блокаторы, тиазидные диуретики, кумадин и другие.

Колесевелам характеризуется меньшей частотой неспецифического связывания. Целесообразность его применения следует рассматривать у пациентов, принимающих ряд других лекарственных препаратов.

**Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.** На основании обширной базы данных результатов клинических исследований, свидетельствующих о значительном снижении коронарного и сердечно-сосудистого риска при использовании данных препаратов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) вышли на первый план в медикаментозной профилактике ССЗ (18, 19, 24–30). Доступными на сегодняшний день препаратами, в порядке их выпуска на коммерческий рынок, являются: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин. Церивастатин был снят с продаж в 2001 году в связи с повышенным риском рабдомиолиза, который, по всей видимости, не был характерным для других представителей этой группы препаратов (31). Каждый препарат из группы статинов имеет свои структурные особенности. Данные средства также можно классифицировать по липофильности и пути метаболизма. Тем не менее, статины, несмотря на указанные отличия, характеризуются одинаковым липидоснижающим механизмом действия, связанным с частичным угнетением ГМГ-КоА редуктазы — ключевого фермента в синтезе холестерина. Снижение внутрипеченочного синтеза холестерина стимулирует повышенную экспрессию рецепторов ЛПНП в печени, что приводит к более активному выведению ЛПНП из кровотока. Препараты с повышенной липофильностью (например аторвастатин или симвастатин) могут оказывать непосредственное влияние на синтез или высвобождение апо В-содержащих частиц внутри печени. В зависимости от препарата и его дозы, можно ожидать снижения уровня Х-ЛПНП при использовании различных средств в диапазоне от 20 до 60%. Основное влияние на уровень Х-ЛПНП достигается после назначения стартовой дозы. При каждом последующем удвоении дозы статина уровень Х-ЛПНП дополнительно снижается на 6–7% (32). Статины оказывают определенное влияние на уровень Х-ЛПВП (увеличение на 5–15%) и умеренно снижают уровень триглицеридов.

Профиль побочных эффектов статинов хорошо изучен. В целом, вероятные риски использования данного класса препаратов не превышают ожидаемую пользу от их применения. Основные побочные эффекты статинов связаны с печеночной и мышечной токсичностью. Под выраженной печеночной токсичностью подразумевается повышение уровня ферментов трансаминаз более чем в три раза выше верхней границы нормы. Как правило, повышение уровня трансаминаз, связанное с приемом статинов, исчезает после отмены препарата. Крайне низкой является частота развития фатального некроза печени. Не удалось установить четкую патогенетическую связь с применением статинов. В исследовании EXCEL было показано, что частота значительного повышения уровня трансаминаз при использовании ловастатина в традиционных дозах не превышает 1% (33). Печеночная токсичность статинов в определенной степени зависит от дозы. Однако в клинических исследованиях данный феномен наблюдался относительно редко. Частота значительного повышения уровня трансаминаз составляла менее 3%. Уровни печеночных ферментов рекомендуют контролировать в начале лечения статинами или у пациентов с повышенным риском, обусловленным одновременным приемом потенциально гепатотоксических препаратов или на фоне патологии печени.

Лечение статинами ассоциировалось с развитием мышечной токсичности, что отражается в клинических патологических состояниях, включая миалгию, миозит и рабдомиолиз. Несмотря на то, что стандартным методом диагностики мышечной токсичности является контроль уровня креатинкиназы, некоторые данные сви-



детельствуют о риске обусловленной статинами миалгии без повышения уровня креатинкиназы. В биопсийных исследованиях, проведенных в небольших группах пациентов с миалгией на фоне лечения статинами, были выявлены патологические изменения гистологической структуры (например наполненные липидами вакуоли и миоциты с отрицательной реакцией на цитохромоксидазу), ассоциированные с обратимыми изменениями мышечной силы (34). Миозит определяют как мышечные симптомы, а также повышение уровня мышечных ферментов, которые возвращаются к норме после отмены приема препарата.

Самым серьезным токсическим эффектом, связанным с приемом статинов, является рабдомиолиз. Рабдомиолизом по определению считается повышение уровня креатинкиназы выше 1000 международных единиц при соответствующей клинической картине. Данное осложнение развивается примерно у 0,1% пациентов, получающих монотерапию статинами. В то же время, его риск возрастает при одновременном применении статинов и производных фибриновой кислоты, никотиновой кислоты, циклоспорина или эритромицина. Механизм развития обусловленного статинами рабдомиолиза окончательно не определен. Однако он частично может быть связан с метаболизмом препарата через ферментные системы цитохрома P450. И все же полностью объяснить механизм развития обусловленной статинами миопатии метаболизмом препаратов через систему цитохрома P450 невозможно. Ведь церивастатин метаболизируется двумя (CYP 3A4 и 2C8) путями, что теоретически должно было бы уменьшить риск миопатии. Одновременное лечение гемфиброзилом может угнетать процесс глюкуронизации статинов, особенно церивастатина, и приводить к повышению уровня активного статина в плазме. Другой механизм может заключаться в снижении уровня внутриклеточных метаболитических промежуточных соединений, в частности убихинона, которые также образуются, используя пути биохимического синтеза холестерина. Митохондрии мышечных клеток с низким содержанием убихинона могут оказывать отрицательное влияние на нормальный клеточный метаболизм, что приводит к развитию миопатии. Однако при проведении биопсии мышечной ткани у пациентов с дислипидемией, получающих симвастатин, не было выявлено изменений содержания высокоэнергетических соединений фосфора или убихинона в скелетных мышцах (35).

**Эзетимиб.** Эзетимиб является первым представителем нового класса препаратов — мощных и избирательных ингибиторов всасывания холестерина (36). Прием эзетимиба приводит к связыванию холестерина в пищеварительном тракте, вследствие чего уменьшается поступление холестерина в печень. Снижение уровня внутрипеченочного холестерина приводит к активации рецепторов ЛПНП и повышению клиренса циркулирующих липопротеинов, несущих на своей поверхности апо В или апо Е. Однако еще не изучен точный механизм, с помощью которого эзетимиб уменьшает всасывание холестерина на щеточной каемке кишки. Выдвигались предположения о существовании специальных транспортных молекул, способствующих всасыванию холестерина из мицелл желчных кислот в щеточную каемку ворсинок кишки, однако выделить эти молекулы не удалось. Возможно, эзетимиб стимулирует перемещение холестерина из энтероцитов с помощью переносчика ABCG5/G8. Эзетимиб имеет длительный период полураспада, что позволяет принимать препарат раз в день. Эзетимиб подвергается быстрой и интенсивной глюкуронизации в пределах стенки кишки и печеночной ткани. Препарат всасывается и попадает в системный кровоток, однако в минимальных количествах, чем частично можно объяснить крайне низкую частоту развития побочных эффектов эзетимиба. Поскольку эзетимиб действует в основном в печени, препарат противопоказан пациентам

детельствуют о риске обусловленной статинами миалгии без повышения уровня креатинкиназы. В биопсийных исследованиях, проведенных в небольших группах пациентов с миалгией на фоне лечения статинами, были выявлены патологические изменения гистологической структуры (например наполненные липидами вакуоли и миоциты с отрицательной реакцией на цитохромоксидазу), ассоциированные с обратимыми изменениями мышечной силы (34). Миозит определяют как мышечные симптомы, а также повышение уровня мышечных ферментов, которые возвращаются к норме после отмены приема препарата.

Самым серьезным токсическим эффектом, связанным с приемом статинов, является рабдомиолиз. Рабдомиолизом по определению считается повышение уровня креатинкиназы выше 1000 международных единиц при соответствующей клинической картине. Данное осложнение развивается примерно у 0,1% пациентов, получающих монотерапию статинами. В то же время, его риск возрастает при одновременном применении статинов и производных фибриновой кислоты, никотиновой кислоты, циклоспорина или эритромицина. Механизм развития обусловленного статинами рабдомиолиза окончательно не определен. Однако он частично может быть связан с метаболизмом препарата через ферментные системы цитохрома P450. И все же полностью объяснить механизм развития обусловленной статинами миопатии метаболизмом препаратов через систему цитохрома P450 невозможно. Ведь церивастатин метаболизируется двумя (CYP 3A4 и 2C8) путями, что теоретически должно было бы уменьшить риск миопатии. Одновременное лечение гемфиброзилом может угнетать процесс глюкуронизации статинов, особенно церивастатина, и приводить к повышению уровня активного статина в плазме. Другой механизм может заключаться в снижении уровня внутриклеточных метаболитических промежуточных соединений, в частности убихинона, которые также образуются, используя пути биохимического синтеза холестерина. Митохондрии мышечных клеток с низким содержанием убихинона могут оказывать отрицательное влияние на нормальный клеточный метаболизм, что приводит к развитию миопатии. Однако при проведении биопсии мышечной ткани у пациентов с дислипидемией, получающих симвастатин, не было выявлено изменений содержания высокоэнергетических соединений фосфора или убихинона в скелетных мышцах (35).

**Эзетимиб.** Эзетимиб является первым представителем нового класса препаратов — мощных и избирательных ингибиторов всасывания холестерина (36). Прием эзетимиба приводит к связыванию холестерина в пищеварительном тракте, вследствие чего уменьшается поступление холестерина в печень. Снижение уровня внутрипеченочного холестерина приводит к активации рецепторов ЛНПН и повышению клиренса циркулирующих липопротеинов, несущих на своей поверхности апо В или апо Е. Однако еще не изучен точный механизм, с помощью которого эзетимиб уменьшает всасывание холестерина на щеточной каемке кишки. Выдвигались предположения о существовании специальных транспортных молекул, способствующих всасыванию холестерина из мицелл желчных кислот в щеточную каемку ворсинок кишки, однако выделить эти молекулы не удалось. Возможно, эзетимиб стимулирует перемещение холестерина из энтероцитов с помощью переносчика ABCG5/G8. Эзетимиб имеет длительный период полураспада, что позволяет принимать препарат раз в день. Эзетимиб подвергается быстрой и интенсивной глюкуронизации в пределах стенки кишки и печеночной ткани. Препарат всасывается и попадает в системный кровоток, однако в минимальных количествах, чем частично можно объяснить крайне низкую частоту развития побочных эффектов эзетимиба. Поскольку эзетимиб действует в основном в печени, препарат противопоказан пациентам

10–15%. Влияние гемфиброзила на X-ЛПНП изменчиво и частично зависит от исходного уровня триглицеридов и функциональной активности апо В/Е рецептора. Уровень X-ЛПНП может уменьшаться приблизительно на 10–15% при условии нормальной активности рецептора. Гемфиброзил может положительно влиять на состав частичек ЛПНП, превращая высоко атерогенные маленькие плотные ЛПНП в частицы большего размера, менее плотные и, вероятно, с более низкой атерогенностью. Фибраты могут также оказывать положительный клинический эффект, влияя на различные гемостатические факторы, включая PAI-I, активность тромбоцитов и фибриноген.

Побочные эффекты производных фибриновой кислоты в основном имеют легкий характер и необходимости в отмене лечения нет. Наиболее распространенными побочными эффектами фибратов являются легкие неспецифические желудочно-кишечные симптомы, включая диспепсию и тошноту. Прием фибратов ассоциировался с повышенной частотой образования желчных конкрементов. В то же время, подобная связь с приемом других препаратов не была окончательно установлена. Печеночные и мышечные побочные эффекты редко наблюдаются при монотерапии фибратами, однако их частота может возрасти при приеме в сочетании с другими препаратами, например статинами. В частности, гемфиброзил угнетает глюкуронизацию статинов, особенно церивастатина, что может приводить к повышению концентрации активного статина в крови (39). Судя по всему, фенофибрат не обладает такой же выраженной способностью влиять на глюкуронизацию. Поэтому он является более подходящим препаратом для использования в комбинации со статинами.

### **Специфические проблемы**

#### **Возраст**

Улучшение профилактики и лечения ИБС привело к существенному снижению скорректированной по возрасту коронарной заболеваемости и смертности. Вследствие этого наблюдается постепенное смещение частоты возникновения первого сердечного события в группу пациентов более пожилого возраста (1). В настоящее время первое коронарное событие в 80% случаев возникает у пациентов старше 65 лет, и атрибутивный риск коронарного атеросклероза значительно повышается с возрастом. Клинические исследования, в которых оценивались модификация гипертензии или дислипидемии в данной группе пациентов, продемонстрировали эффективность такого лечения (40).

Анализ данных в подгруппах крупных исследований статинов свидетельствовал о подобной эффективности лечения у пациентов и старше, и моложе 65 лет, вплоть до возраста 70 лет (24–28). В широкомасштабном исследовании PROSPER проводилась проспективная оценка влияния правастатина в дозе 40 мг/день по сравнению с плацебо на клинические сердечно-сосудистые конечные точки у 5804 пожилых мужчин и женщин в течение 3,2 года (29). Возраст пациентов в исследовании PROSPER на момент начала лечения составлял 70–82 года. Правастатин значительно снижал уровень X-ЛПНП (34%) и обеспечивал значительное уменьшение совокупного числа случаев коронарной смерти, нефатального ИМ и фатального или нефатального инсульта. Исследование PROSPER показало эффективность лечения в снижении (на 24%) частоты коронарных событий. В данном исследовании правастатин существенно не снизил риск инсульта, возможно, в связи с меньшей продолжительностью исследования, по сравнению с другими проектами, в которых изучались благоприятные эффекты лечения статинами на сердечно-сосудистую систему.

Не следует пренебрегать важностью модификации факторов риска исключительно на основании возраста пациентов. У более пожилых больных сохранение

хорошего состояния здоровья в оставшиеся годы жизни может быть так же важно, как и увеличение продолжительности жизни.

## **ЖЕНЩИНЫ**

У женщин до наступления менопаузы частота развития острого ИМ ниже, чем у пациентов мужского пола того же возраста. Однако во время менопаузы уровень Х-ЛПНП начинает возрастать, что сопровождается повышением частоты сердечных событий. Модифицируемые факторы риска у женщин те же, что и у мужчин. Тем не менее, диабет является более значимым фактором риска у женщин, нежели у мужчин, а у молодых пациенток с диабетом положительное влияние возраста и пола нивелируется. Практические рекомендации по лечению гипертензии, дислипидемии и диабета в основном мало отличаются у мужчин и женщин. Группа экспертов, состоящая из представителей кардиоваскулярных научных обществ и других организаций, утвердила основанные на доказательствах практические рекомендации по профилактике ССЗ у женщин (41). Среди рекомендаций, соответствовавших стандарту применимости и эффективности у всех женщин, отмечались: отказ от курения, здоровый образ жизни и контроль факторов риска, если таковые имеются. Прием аспирина может быть полезен женщинам со средним или высоким уровнем риска, однако не рекомендуется пациенткам с низким уровнем риска. В клинических исследованиях статинов было показано одинаковое благоприятное влияние лечения на коронарные сосуды у мужчин и женщин. В связи с этим, терапия может назначаться женщинам с высоким риском, независимо от исходного уровня Х-ЛПНП, если подобное лечение не противопоказано. Для контроля уровня Х-ЛПНП могут также использоваться другие препараты. На основании отрицательных результатов исследований не рекомендуется применять заместительную гормональную терапию с целью первичной или вторичной профилактики ИБС у женщин (42, 43).

## **ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Распространенность ожирения в США достигла эпидемических масштабов. Его клинические последствия будут оказывать значительное влияние на смертность и заболеваемость на протяжении следующих десятилетий (44). В рекомендациях NCEP (ATP III) ожирение не относится к первичным факторам риска развития ИБС, поскольку оно не является независимым фактором и может оказывать влияние только через другие общепризнанные факторы риска, такие как гипертензия, гиперлипидемия, снижение уровня Х-ЛПВП и сахарный диабет. Однако у пациентов с ожирением одной из основных целей является нормализация массы тела.

У взрослых пациентов с избыточным весом (индекс массы тела 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирением (индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и больше) риск возникновения сердечно-сосудистой патологии повышен. У таких людей чаще наблюдаются нарушения толерантности к глюкозе, гипертензия, дислипидемия и нарушения свертываемости крови. Еще более важным является то, что в проспективных клинических исследованиях было показано: достижение идеальной массы тела может сопровождаться улучшением показателей профиля липидов, артериального давления и толерантности к глюкозе (45).

Важным показателем риска развития атеросклероза может являться локализация жировых отложений (46). Мужской тип ожирения характеризуется центральным или туловищным жиротложением. Его степень можно оценить по соотношению между окружностью талии и окружностью бедер или количественно, с помощью компьютерной томографии. Отношение окружности талии к окружности бедер тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском, если значение данного

**Таблица 10**  
**Признаки метаболического синдрома**

Брюшное ожирение	Туловищное ожирение считается основным признаком метаболического синдрома, оно характеризуется окружностью талии более 100 см у мужчин и 88 см у женщин. У пациентов мужского пола может присутствовать несколько факторов риска, даже если окружность талии увеличена незначительно, вероятно, в связи с выраженной генетической предрасположенностью к инсулинорезистентности. Механизм, посредством которого туловищное ожирение приводит к повышению сердечно-сосудистого риска, сложен. Он может быть связан с метаболическими нарушениями, включая дислипидемию, гипертензию и гиперинсулинемию. Помимо патологического метаболического профиля, связанного с туловищным ожирением, с повышенным жиросложением на туловище также коррелируют гемостатические нарушения, в том числе повышенный уровень фибриногена и PAI-1, наряду со снижением уровня активаторов т-АП.
Гипертриглицеридемия	Уровень триглицеридов при метаболическом синдроме составляет 150 мг/дл (1,69 ммоль/л) и более. Гипертриглицеридемия при метаболическом синдроме, как правило, связана с повышенной эндогенной продукцией ЛПОНП в печени, особенно вследствие повышенного поступления свободных жирных кислот из периферических адипоцитов. Гипертриглицеридемия при метаболическом синдроме является комбинацией повышенной продукции триглицеридов и нарушения их катаболизма вследствие нарушения активности липопротеинлипазы. Фенотипически проявляется липидная триада (повышение уровня триглицеридов, низкий уровень Х-ЛПВП и высокий уровень маленьких плотных частичек ЛПНП).
Х-ЛПВП	Уровень Х-ЛПВП при метаболическом синдроме, как правило, снижен. Он составляет <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин. Степень снижения уровня Х-ЛПВП увеличивается у пациентов с высокой концентрацией триглицеридов. Гипертриглицеридемия и низкий уровень Х-ЛПВП являются признаками циркуляции мелких плотных частичек ЛПНП, которые высоко атерогенные в связи с их повышенной эндотелиальной проницаемостью, склонностью к окислению и потенциальным цитотоксическим влиянием на эндотелий.
Гипертензия	Мягкая гипертензия часто встречается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Показатели артериального давления составляют $\geq 130 / \geq 85$ мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак	Уровень глюкозы натощак в пределах от 6,2 до 7,0 ммоль/л является клинически значимым маркером инсулинорезистентности. Данный показатель часто связан с наличием других метаболических факторов риска. Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе часто имеют диабет 2-го типа, являющийся эквивалентом риска развития ИБС.

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; т-АП — тканевой активатор плазминогена; ЛПНП и ЛПОНП — липопротеины низкой и очень низкой плотности; Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

показателя превышает 0,95 у мужчин и 0,8 у женщин. Периферическое жиросложение, более характерное для женщин, сопряжено с более низким риском развития атеросклероза по сравнению с центральным типом отложения (47).

Ожирение — основной признак метаболического синдрома, который является распространенной и возрастающей проблемой в США. Диагноз метаболического синдрома спорный, поскольку не было принято четких универсальных клинических критериев для его установления. Однако у большинства пациентов с метаболическим синдромом наблюдается значительный избыточный вес. В ряде клинических исследований была выявлена корреляция между признаками метаболического синдрома и брюшным ожирением. С клинической точки зрения метаболический синдром имеет пять существенных и легко определяемых клинических признаков (табл. 10) (49, 50).

С метаболическим синдромом связан также ряд других клинических маркеров, однако они рутинно не оцениваются в клинической практике. Было доказано, что метаболический синдром является провоспалительным состоянием, в связи с чем повышается уровень С-реактивного белка в сыворотке (51). Кроме того, метаболический

синдром является протромботическим состоянием, с ним связано повышение уровня фибриногена и PAI-1.

В соответствии с рекомендациями NCEP (ATP III), диагноз метаболического синдрома устанавливается при наличии трех из пяти основных клинических критериев (см. табл. 10). Метаболический синдром считается важной вторичной целью лечения после контроля уровня Х-ЛПНП. Изменения образа жизни, такие как снижение массы тела и повышение физической нагрузки, в большинстве случаев позволяют нормализовать метаболические параметры и должны использоваться активно. Повышение физической активности улучшает окисление жирных кислот и утилизацию глюкозы под влиянием инсулина (52). Комбинация повышенной физической активности со снижением массы тела улучшает обмен веществ у пациентов с ожирением, имеющих критерии синдрома инсулинорезистентности (53). За очень ограниченной или кетогенной диетой, которая применяется с целью снижения массы тела у пациентов со злокачественным ожирением, должен следить специалист-диетолог, поскольку при ее соблюдении может возникать ряд метаболических или электролитных нарушений.

Несмотря на то, что коррекция образа жизни и повышенная физическая активность остаются основными методами лечения ожирения, внимания также заслуживают хирургические и медикаментозные подходы. Результаты данных методов неоднозначны. Гидрохлорид дексфенфлурамина и гидрохлорид фенфлурамина были изъяты с рынка по причине их возможной взаимосвязи с поражением клапанов сердца. В мета-анализе 11 исследований орлистата и трех исследований сибутрамина истощение пациентов отмечалось соответственно в 33 и 48% случаев (54). Применение обоих методов лечения сопровождалось снижением массы тела через 1 год контрольного наблюдения. У 12% пациентов в группе орлистата и 15% пациентов в группе сибутрамина удалось достичь снижения веса более чем на 10%. Прием орлистата сопровождался развитием желудочно-кишечных побочных эффектов, тогда как лечение сибутрамином ассоциировалось с повышением АД и частоты пульса. Что касается препаратов для снижения аппетита, убедительных и методологически правильно организованных исследований с оценкой клинических конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смертность и частота осложнений, не проводилось.

## **ДИАБЕТ**

Диабет 1-го и 2-го типа связан с повышением сердечно-сосудистого риска. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что сосудистая патология является основной причиной смертности и осложнений у пациентов с диабетом. У пациентов с диабетом, у которых возник острый ИМ, наблюдаются более высокие показатели перинфарктной смертности и осложнений, по сравнению с пациентами без диабета. Женщины с диабетом теряют защиту от ИБС, свойственную женскому полу. У них также наблюдается более высокая постинфарктная смертность по сравнению с мужчинами. На основании приведенных данных диабет попадает в категорию эквивалентов риска развития ИБС. Поэтому в отношении пациентов с данным заболеванием должна применяться такая же агрессивная тактика снижения риска, как и в случае наличия ИБС.

Помимо нарушений углеводного обмена (сопровождающихся такими микрососудистыми осложнениями, как ретинопатия и нейропатия), у пациентов с диабетом часто группируются другие факторы риска, включая ожирение, дислипидемию и гипертензию. В США частота диабета постоянно увеличивается (29 миллионов лиц — 14,4% населения с установленным либо неустановленным диагнозом диабета, или нарушениями толерантности к глюкозе) (55). Кроме того, большое число пациентов

не соответствует строгим критериям диагноза диабета, однако у них имеет место периферическая инсулинорезистентность с нормальным или минимально повышенным уровнем глюкозы и сопутствующей гиперинсулинемией. Установлено, что повышенный уровень инсулина является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Он также может играть роль в патогенезе гипертензии вследствие стимуляции роста гладких мышц сосудов, симпатической активности и повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах.

У пациентов с диабетом часто наблюдается дислипидемия, характеризующаяся пограничным повышением уровня триглицеридов в сочетании с низким уровнем Х-ЛПВП и повышенным содержанием мелких плотных ЛПНП. Хотя снижение массы тела, физическая активность и контроль уровня глюкозы крови в определенной степени улучшают липидный профиль у пациентов с диабетом, метаболические параметры нормализуются не всегда. Несмотря на то, что лечение нарушений углеводного обмена при диабете снижает риск микроангиопатий, контроль уровня глюкозы не обеспечивает снижение частоты макроангиопатий атеросклеротической природы. С другой стороны, анализы данных крупномасштабных исследований модификации липидов в подгруппах свидетельствовали об отсутствии гетерогенности пользы у пациентов с диабетом и без него. Исследование HPS являлось широкомасштабным проектом с участием 20 536 пациентов с высоким риском развития атеросклероза, которые, тем не менее, попадали в категории, для которых в то время не было четких доказательств пользы лечения, полученных в клинических исследованиях. В исследовании HPS проспективно оценивалась роль снижения уровня липидов у 5936 пациентов с диабетом в возрасте от 40 до 80 лет. Пациенты, соответствовавшие диагностическим критериям диабета, рандомизированно распределялись в группы лечения симвастатином в дозе 40 мг и плацебо. При лечении симвастатином, по сравнению с контрольной группой, удалось достичь различия уровня Х-ЛПНП 39 мг/дл (1,01 ммоль/л), несмотря на большее число пациентов в группе плацебо, которые принимали липидоснижающие препараты в течение исследования. Лечение симвастатином обеспечило значительное снижение частоты возникновения первых серьезных ишемических событий. Это свидетельствовало о пользе снижения уровня липидов у пациентов с диабетом (58).

На основании проспективных и ретроспективных анализов клинических исследований эксперты рекомендуют агрессивное снижение уровня Х-ЛПНП (до  $< 100$  мг/дл [ $2,59$  ммоль/л]) у пациентов с ИБС или без ИБС, в сочетании с оптимизацией уровня глюкозы в крови, АД, массы тела и физических нагрузок с целью снижения риска коронарного атеросклероза. На основании результатов исследования HPS Американская ассоциация диабета рекомендует лечение статинами с целью снижения уровня Х-ЛПНП примерно на 30%, независимо от его исходного уровня (59). При сочетании диабета с гипертриглицеридемией контроль уровня глюкозы способствует нормализации уровней триглицеридов. Но если патологические отклонения все еще сохраняются после достижения целевого уровня глюкозы, следует рассмотреть целесообразность использования фибратов или ниацина. Кроме коррекции образа жизни, можно назначать никотиновую кислоту (в дозе  $\leq 2$  г/день) с целью минимизации риска нарушений толерантности к глюкозе или фибраты с целью повышения уровня Х-ЛПВП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие удалось достичь заметного прогресса в диагностике и лечении пациентов с высоким риском развития атеросклероза, а профилактика

ИБС стала основной задачей клинической практики. Несмотря на подобный прогресс, в действительности можно сделать гораздо больше для распространения профилактических стратегий у пациентов всех групп риска. Подходы к модификации факторов риска постоянно совершенствуются, особенно в плане медикаментозного контроля АД, дислипидемии и других патогенетических факторов атеросклероза. Перспектива распространения сердечно-сосудистых лекарственных средств, однако не умаляет значения пропаганды здорового способа жизни на индивидуальном и популяционном уровнях. Врачи должны находиться на передовой такой пропагандистской деятельности. Эпидемиологические данные Национального исследования здоровья и питания свидетельствуют о прогрессирующем снижении уровня общего холестерина на протяжении последних десятилетий во всех подгруппах, разделенных по уровню холестерина. В подгруппах с высоким уровнем холестерина подобное снижение, вероятно, связано с усовершенствованием неотложных вмешательств с целью снижения уровня холестерина, тогда как в подгруппах с низким уровнем данный факт может быть следствием профилактических мероприятий на популяционном уровне (60). Подобные успехи свидетельствуют о том, что современный подход к модификации риска является правильным и подтверждает пользу дополнительных усилий.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Heart Association. Heart and stroke facts: 2004 statistical supplement. Dallas: American Heart Association; 2003.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Swanson JR, Pearson TA. Screening family members at high risk for coronary disease. Why isn't it done? *Am J Prev Med* 2001;20:50-55.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Giovino GA. Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene* 2002;21:7326-7340.
- Senti M, Elosua R, Tomas M, et al. Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high density lipoprotein cholesterol in men. *Hum Genet* 2001;109:385-392.
- Jastrzebska M, Goracy I, Naruszewicz M. Relationships between fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in current smokers with essential hypertension. *Thromb Res* 2003;110:339-344.
- Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with CHD: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
- Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing CHD. *Am J Cardiol* 1995;76(9 Suppl): 69C-77C.
- Gotto A, Powall H. *The Manual of Lipid Disorders: Reducing the Risk for Coronary Heart Disease*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins: New York, 2003.
- Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med* 1992;231:669-677.
- Segrest JT. The role of non-LDL-C:non-HDL particles in atherosclerosis. *Current Diabetes Reports* 2002;2:282-288.
- Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004;3:717-724.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-2300.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. AHA/CDC scientific statement markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American heart association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute MI: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016-1030.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 2,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Thompson PD, Lim D. Physical activity in the prevention of atherosclerotic CHD. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003;5:279-285.
- Williams PT. The relationship of heart disease risk factors to exercise quantity and intensities. *Arch Int Med* 1998;158: 237-245.



22. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner H, Koenig W. Physical activity, coronary heart disease and inflammatory response. *Arch Int Med* 2003;163:1200–1205.
23. Bays H, Dujovne C, Colesevelam: a nonsystemic lipid altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:779–790.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after MI in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
26. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of CHD with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
27. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with CHD: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
28. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with CHD and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
29. Shepherd J, Blauw JG, Murphy MD, et al. The PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly subjects at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
30. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
31. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1682–1690.
32. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80:105–107.
33. Bradford RH, Scheer CL, Chremos AN. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modified plasma lipoproteins and adverse event profile in 8,245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Int Med* 1991;151:43–50.
34. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581–585.
35. Laaksonen R. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996;77:851–854.
36. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124–3128.
37. Rader JL, Calvert RJ, Habcocck JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-released preparations of niacin. *Am J Med* 1992;92:77–81.
38. Lee CH, Olson T, Evans RM. Lipid metabolism, metabolic diseases and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2001–2007.
39. Prueksaranont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280–1287.
40. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug therapy in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–3261.
41. Mosca L. Summary of the American Heart Association's Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:394–396.
42. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS Research Group). *JAMA* 1998;280:605–613.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
44. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among US adults. *Obes Res* 2003;11:1223–1231.
45. Paganisli F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:401–406.
46. Bonora E, Zenero M, Branzi P, et al. Influence of body fat and its regional localization on risk factors for atherosclerosis in young men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1271–1278.
47. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003;107:1626–1631.
48. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–359.
49. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551–556.
50. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
51. Grundy SM. Inflammation, metabolic syndrome, and diet responsiveness. *Circulation* 2003;108:126–128.
52. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvement in insulin sensitivity and obesity. *Diabetes* 2003; 52:2191–2197.
53. Handy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:2119–2125.
54. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437–1446.
55. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults—United States, 1999–2003. *MMWR* 2004;52:833–837.
56. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with CHD. A subgroup analysis of the 4S study. *Diabetes Care* 1997;20:614–620.
57. Sacks FM, Tonkin AN, Craven T, et al. CHD in patients with low LDL-C: benefits of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-C and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424–1428.
58. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:205–216.
59. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S68–S71.
60. Goff DC Jr, Labarthe DR, Howard G, Russell GB. Primary prevention of high blood cholesterol concentrations in the United States. *Arch Intern Med* 2002;162:913–919

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560–2571.
- Gotto A, Pownall H. The manual of lipid disorders: reducing the risk for coronary heart disease (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2003.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. AHA/CDC Scientific Statement Markers of Inflammation and Cardio-vascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511.
- Grundey SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004; 109:551–556.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
- ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
- САД — систолическое артериальное давление
- ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
- т-АП — тканевый активатор плазминогена
- ТКОЖ — терапевтическая коррекция образа жизни
- Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
- Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
- ALLHAT — Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; Антигипертензивное и липидоснижающее лечение с целью предупреждения инфарктов миокарда
- АТР III — Adult Treatment Panel III; Раздел лечения взрослых III
- EXCEL — Extended Clinical Evaluation of Lovastatin; Расширенная клиническая оценка ловастатина
- HPS — Heart Protection Study; Исследование защиты сердца
- JNC VII — Joint National Committee VII; Объединенный национальный комитет по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления
- NCEP — Национальная образовательная программа по холестерину
- PAI-I — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
- PROSPER — Prospective Evaluation of Pravastatin in the Elderly at Risk; Проспективная оценка правастатина у пожилых пациентов с риском

*Robert J. Henning, MD и Ray A. Olsson, MD*

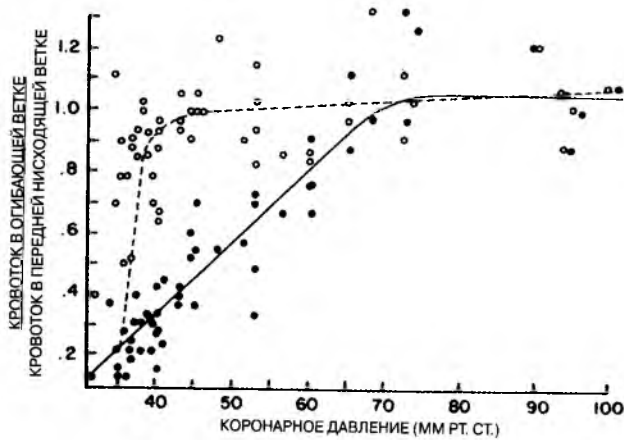
### **ВВЕДЕНИЕ**

Технический прогресс, наблюдавшийся в последние несколько лет, позволил клиницистам оценивать скорость коронарного кровотока (1) и перфузию миокарда (2). Эти измерения подтверждают у человека концепции коронарной физиологии, разработанные благодаря исследованиям на животных. В этой главе подытожены важные принципы коронарной физиологии как основа для обсуждения ишемии миокарда.

### **ФАЗОВЫЙ КОРОНАРНЫЙ КРОВТОК (3)**

Мгновенный кровоток через эпикардальные коронарные артерии изменяется на протяжении сердечного цикла. Способ этих изменений отображает взаимодействие перфузионного давления в аорте и массажеподобного действия миокарда как внутримиекардиального насоса. При исходных состояниях кровоток к левому желудочку является антеградным в течение всего сердечного цикла, но кровоток в диастолу существенно больший, чем в систолу. От 60 до 80% притока крови через левую коронарную артерию происходит во время диастолы желудочков. Эта уникальная черта коронарного кровообращения используется во время проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации, когда у пациентов с недостаточностью насосной функции сердца вследствие инфаркта миокарда или при сердечной недостаточности внутриаортальный баллон раздувают во время диастолы желудочка, чтобы увеличить диастолическую перфузию коронарных артерий. И наоборот, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) уменьшает продолжительность диастолы и повышает потребность миокарда в кислороде. Таким образом, оно может привести к ишемии миокарда у пациентов с окклюзией коронарных артерий.

Более низкий коронарный кровоток в левом желудочке в систолу, когда перфузионное давление выше, чем в диастолу, является следствием массажеподобного действия миокарда. Сокращение сердца не только препятствует коронарному кровотоку вперед; наоборот, оно активно качает кровь в направлении назад, снижая антеградный систолический кровоток через интрамуральные коронарные артерии. Повышение сократимости сердца — например, путем стимуляции кардиальных  $\beta$ -адренорецепторов — может вызвать реверсию систолического кровотока, что обеспечивает доказательство наличия внутримиекардиального насоса, а не только механизма «заслонки», который лишь снизил бы кровоток к нулю. Исследования, в которых использовались внутрикоронарные доплеровские проволочные датчики, также продемонстрировали реверсию систолического кровотока при возникновении микрососудистой обструкции после инфаркта миокарда (4). В такой ситуации внутримиекардиальный насос может выбрасывать кровь лишь назад в артериальную сторону циркуляторного русла. Эффект систолы особенно важен у пациентов



**Рис. 1.** Коронарная ауторегуляция и резерв ауторегуляции. Измерения с использованием радиомикросфер регионарной перфузии миокарда в субэндокардиальных (заполненные кружочки) и субэпикардиальных (пустые кружочки) слоях левого желудочка, снабжаемых левой огибающей коронарной артерией собаки. Проведена нормализация по отношению к перфузии в соответствующих слоях миокарда, снабжаемых левой передней нисходящей коронарной артерией. Контролируемое сужение огибающей ветки снизило перфузионное давление. Резерв ауторегуляции является высоким в субэпикардиальных слоях, и кровотока не зависит от давления при его величинах выше 40 мм рт. ст. Напротив, резерв ауторегуляции в субэндокардиальных слоях значительно ниже, и перфузия начинает зависеть от давления при его величинах ниже 70 мм рт. ст.

с тяжелым аортальным клапанным или субклапанным стенозом, а также у пациентов с тяжелой аортальной регургитацией, у которых систолическое внутримиекардиальное давление может превышать давление коронарной перфузии.

Фазовый кровотока в эпикардиальных коронарных артериях, снабжающих правый желудочек, отличается от кровотока в артериях, обеспечивающих левый желудочек, что также отображает взаимодействие между перфузионным давлением и внутримиекардиальным насосом. Стресс стенки в правом желудочке намного ниже, чем в левом желудочке. Вследствие этого, средний объем кровотока в правой коронарной артерии в систолу выше, чем в диастолу. Заболевания, повышающие стресс стенки в правом желудочке, например стеноз клапана легочной артерии или легочная гипертензия, изменяют фазовый тип кровотока таким образом, что коронарный кровотока во время систолы уменьшается или даже становится ретроградным, напоминая кровотока в артериях, снабжающих левый желудочек.

Коронарный кровотока регулируется сосудистыми миогенными механизмами, вызывающими констрикцию гладких мышц коронарных артерий в ответ на увеличение перфузионного давления либо дилатацию сосудистых мышц в ответ на его снижение. Базальная резистентность в коронарном русле выше, чем в любом другом сосудистом русле. Относительно низкий объем коронарной перфузии является следствием высокого базального коронарного тонуса. Базальный объем коронарного кровотока, от 50 до 100 мл/мин/100 г, намного ниже, чем кровотока к почке, составляющий приблизительно 400 мл/мин/100 г. Миогенный тонус является основой ауторегуляции коронарных артерий, обеспечивающей постоянство коронарной перфузии в диапазоне давлений от 45 до 150 мм рт. ст. (рис. 1). Ниже и выше диапазона ауторегуляции коронарная перфузия зависит от давления. Существует трансмуральный градиент способности к ауторегуляции коронарного русла, уменьшающей

от эпикарда, в котором ауторегуляция становится неадекватной при перфузионном давлении примерно 40 мм рт. ст., до эндокарда, где неадекватность ауторегуляции начинает проявляться уже при перфузионном давлении примерно 70 мм рт. ст. (5). Существование этого градиента объясняет уязвимость субэндокардиальной зоны к ишемии при сниженных величинах перфузионного давления.

### **МИОКАРДИАЛЬНАЯ ПЕРФУЗИЯ И МЕТАБОЛИЗМ**

Основными детерминантами потребности миокарда в кислороде являются напряжение миокарда, зависящее от систолического давления в левом желудочке и радиуса желудочка, а также сократимость миокарда и ЧСС. Постоянная активность сокращающегося сердца требует потребления кислорода от 5 до 10 мл  $O_2$ /мин/100 г при базальных состояниях, что существенно выше, чем для мозга (4 мл  $O_2$ /мин/100 г) или скелетных мышц (0,2 мл  $O_2$ /мин/100 г). Хотя сердце как источник энергии может использовать углеводы и аминокислоты, при окислении жирных кислот потребляется, по крайней мере, две трети кислорода, поступающего в сердце.

В здоровом сердце увеличение напряжения миокарда, сократимости или ЧСС вызывает повышение потребности в кислороде, в связи с чем увеличиваются кровоток в коронарных артериях и доставка кислорода. Взаимосвязь между коронарным кровотоком и потребностью миокарда в кислороде в здоровом сердце является линейной в широком диапазоне показателей коронарного кровотока, от примерно 10 до 600 мл/мин./100 г ткани миокарда. При нормальных состояниях коронарный кровоток на 1 грамм миокардиальной ткани на 10–30% выше в субэндокардиальной зоне, чем в субэпикардиальной зоне, поскольку субэндокардиальная зона использует больше кислорода. Тесная взаимосвязь между потреблением кислорода миокардом и коронарным кровотоком подвергается ежесекундной коррекции. Эта взаимосвязь является доминирующим механизмом, регулирующим коронарный кровоток.

Комбинация высокой потребности в кислороде и высокой базальной резистентности коронарного русла обуславливает высокую транскоронарную экстракцию кислорода, обычно составляющую 65–80%, и низкое парциальное давление кислорода в коронарных венах (прибл. 20 мм рт. ст.), что находится на точке изгиба кривой насыщения оксигемоглобина. Вследствие этого, увеличение термодинамической работы, требуемой для деоксигенации оксигемоглобина, ограничивает дальнейшую экстракцию кислорода. Поэтому увеличение коронарного кровотока является преобладающей реакцией на повышение потребности миокарда в кислороде.

### ***Измерение перфузии миокарда***

Хотя оценка кровотока в эпикардиальных артериях обеспечивает некоторую информацию о состоянии миокардиальной перфузии, она имеет ограниченную ценность при определении регионального распределения кровотока и идентификации зон недостаточной перфузии. Вследствие быстрой рециркуляции индикатора, скрывающей вторую часть кривой разведения индикатора, методика Стюарта-Гамильтона не подходит для измерения коронарного кровотока. Однако это измерение проводится с помощью другого метода, базирующегося на принципе Фика. Коротко говоря, индикатор, введенный в циркуляцию, откладывается в ткани пропорционально величине локального кровотока. В первых таких исследованиях использовались  $^{40}K$  или его суррогат  $^{81}Rb$ , и результаты зависели от захвата клетками этих изотопов. В настоящее время при визуализации перфузии миокарда (раздел 13) применяется производная упомянутой методики, в которой используется другой суррогат калия, Таллий-201 или как альтернатива —  $^{99m}Tc$ -сестамиби.

### ***Гетерогенность коронарного кровотока и метаболизма миокарда***

При нормальных физиологических состояниях существует трансмуральный градиент регионарной перфузии и потребления кислорода. В субэпикардиальной зоне объем перфузии и потребление кислорода составляют, соответственно, примерно 55 и 6,4 мл/мин/100 г. Поскольку стресс стенки выше в субэндокардиальной зоне, как перфузия, так и потребление кислорода также выше — примерно 70 и 10 мл/мин/100 г. В результате субэндокардиальная зона является более уязвимой к ишемии миокарда, обусловленной обструктивным поражением коронарных артерий. При снижении коронарного кровотока на 40% соотношение кровотока к эндокардиальной и эпикардиальной зонам может уменьшиться на 60–70%. При гипертрофии левого желудочка или левожелудочковой недостаточности оно снижается еще больше, что связано с повышением конечно-диастолического размера левого желудочка и интрамиокардиального давления. Эффекты гипертрофии левого желудочка особенно значимы у пациентов с тяжелым аортальным стенозом, у которых интрамиокардиальное давление и внутрижелудочковое давление намного выше, чем аортальное давление и давление коронарной перфузии. У этих пациентов ограничение коронарного кровотока к субэндокардиальной зоне может приводить к симптомам ишемии миокарда при отсутствии значимого сужения коронарных артерий. У пациентов с острым инфарктом миокарда повышение диастолического давления в аорте с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации может увеличить субэндокардиальный кровоток.

Регионарные отличия, описанные выше, отображают усредненные показатели для различных зон перфузии, снабжаемых большим количеством резистентных сосудов. Тем не менее, метаболизм миокарда соответствует регионарной перфузии, и наблюдается соответствие между перфузией и метаболизмом, несмотря на регионарные отличия миокардиальной перфузии.

### ***Резерв коронарного кровотока***

Резерв коронарного кровотока (РКК), потенциальная степень увеличения коронарного кровотока выше базальных уровней, в норме может утраиваться у взрослых, ведущих малоподвижный образ жизни, но может увеличиваться и в шесть раз у атлетов мирового класса. Этот параметр полезен для оценки физиологического влияния коронарного стеноза и исходов реваскуляризации при выполнении коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. С помощью либо мониторинга давления, либо проводника с доплеровским датчиком, позволяющим оценить скорость кровотока, можно измерить максимальное давление или коронарный кровоток, по сравнению с реакцией аорты на системное введение вазодилатора, такого как аденозин. Стенозы, снижающие диаметр просвета коронарной артерии менее чем на 40%, не влияя на РКК, но уменьшение диаметра более чем на 80% истощает резерв вазодилатации (6). Стенозы коронарных артерий менее чем на 80% могут сопровождаться ухудшением ответа резерва вазодилатации, и поэтому пациенты с такими стенозами являются кандидатами для проведения ангиопластики. Хотя измерение давления и методы оценки кровотока (доплер) имеют эквивалентную клиническую ценность, измерение давления обеспечивает дополнительную информацию. Давление «заклинивания» в коронарной артерии дистально от раздутого баллона для ангиопластики в норме составляет менее 25% от давления в аорте; более высокие показатели давления отображают развитие коронарных коллатералей (7).

**Таблица 1**  
**Механизмы регуляции коронарного кровотока**

<i>Механизм</i>	<i>Определение</i>	<i>Целевой коронарный сосуд</i>
Эндотелиальный	Вазоактивность оксида азота, эндотелин, простагландины	Артерии; артериолы 80–150 мкм
Метаболический	Вазоактивность метаболитов, таких как аденозин	Артериолы 25–100 мкм
Миогенный	Сокращение и расслабление гладких мышц сосудов в ответ на повышение и снижение внутрипросветного давления	Артериолы 50–100 мкм
Нейрогуморальный	Вазоактивность нейротрансмиттеров, высвобожденных из вегетативных нервов и рецепторов, или циркулирующих в крови	Артериолы 140–300 мкм; артерии

(Из Feliciano L and Henning RJ. Clin Cardiol 1999;22:775–786; с разрешения Clinical Cardiology Publishing Company, Inc., Mahwah, NJ.)

## РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Коронарный кровоток регулируется миогенным сосудистым тонусом и эндогенными вазоактивными средствами (табл. 1). Миогенный тонус, сокращение гладких мышц сосудов в ответ на расширяющую силу внутрипросветного давления, — это следствие активации объем-активируемого потока катионов в сосудистых гладкомышечных клетках (8) и, вторично,  $Ca^{2+}$ -активируемого потока  $K^+$  (9). Хотя эти два потока имеют противоположные эффекты на состояние сократимости, преобладание потока катионов с образованием физиологических мембранных потенциалов приводит к сокращению гладких мышц сосудов. Важными модификаторами базального тонуса коронарных артерий являются генерируемый эндотелием оксид азота (NO) и эндогенные метаболиты, такие как аденозин.

Стресс растяжения, оказываемый на эндотелиальные клетки протекающей кровью, — преобладающий стимул для высвобождения из внутренних запасов кальция, инициирующего продукцию эндогенного вазодилатора оксида азота (рис. 2). Несколько соединенных с протеином G рецепторов также активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS). Иницированная оксидом азота вазодилатация представляет собой важную цель медикаментозной терапии; действительно, активность нитровазодилаторов зависит от высвобождения NO. Ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как силденафил (Виагра), действуют через сбережение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), пролонгируя, таким образом, сигнализацию NO и вазодилатацию. И, наоборот, ингибиторы NOS повышают резистентность сосудов, обеспечивая дополнительное доказательство участия NO в формировании базального тонуса коронарных артерий.

Когда потребность миокарда в кислороде превышает доставку кислорода, происходит чистый распад аденозинтрифосфата (АТФ) в миокардиальных клетках и высвобождение аденозина в интерстициальное пространство, где он продуцирует дилатацию коронарных артериол. Аденозин генерируется посредством трех гидролитических процессов (10): (1) образования внутриклеточного аденозинмонофосфата (АМФ) посредством цитозольной 5'-нуклеотидазы, (2) внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина под действием специфической гидролазы и (3) вследствие действия каскада экто-фосфатазы на АТФ, вытесняемый из клеток. Аденозин также происходит из АТФ в адренергических нервных терминалях, где он упаковывается с нейротрансмиттером в секреторные гранулы. Коронарные эндотелиальные клетки интенсивно захватывают аденозин и инкорпорируют его в клеточный пул аденилата, действуя, таким образом, как «эндотелиальный барьер» для потери пуринов.



**Рис. 2.** Формирование оксида азота из L-аргинина в эндотелиальных клетках. eNOS — эндотелиальная (конститутивная) синтаза оксида азота; ГЦ — гуанилатциклаза; СПGR — связанный с протеином G рецептор; цГМФ — циклический гуанозин-3',5'-монофосфат; ГМФ — гуанозин-5'-монофосфат; ГТФ — гуанозин-5'-трифосфат; ФДЭ — циклическая нуклеотидная фосфодиэстераза; PKG — цГМФ-зависимая протеинкиназа.

Этот спасительный путь является важным в сердце, имеющем очень ограниченную способность к синтезу пуринов *de novo*. Аденозин вызывает дилатацию коронарных артерий через стимулирование аденозиновых  $A_2$ -рецепторов сосудистых мышц. Стимулирование этих рецепторов активирует аденилатциклазу с продуцированием циклического АМФ (цАМФ). Увеличение количества цАМФ снижает внутриклеточное содержание кальция и аффинность киназы миозиновой легкой цепи сосудистых мышц к кальцию, расслабляя, таким образом, сосудистые мышцы.

Активация потоков калия наружу в гладкомышечных клетках коронарных артерий является ключевым событием при коронарной вазодилатации, инициированной оксидом азота, аденозином и другими вазодилататорами, действующими через связанные с протеином G рецепторы. Эти потоки вызывают гиперполяризацию мембраны миоцита, повышая порог для потока кальция ( $I_{Ca}$ ), способствующего поддержанию вазоконстрикторного тонуса. То, через какой из нескольких типов каналов опосредуется вазодилатация, зависит от стимула. Например, оксид азота действует как через  $Ca^{2+}$ -активируемые каналы ( $I_{K, Ca}$ ) с большой проходимостью, так и через калиевые каналы замедленного ректификатора ( $I_{K, DR}$ ). В то же время, аденозин действует, прежде всего, через канал, чувствительный к сульфонилмочевине ( $K_{ATP}$ ).

Оксид азота и аденозин действуют на разных уровнях коронарной микроциркуляции. Оксид азота оказывает влияние на пререзистентные сосуды большего размера, тогда как аденозин оказывает влияние на истинные резистентные сосуды диаметром 100 мкм или меньше. Небольшой дисбаланс между снабжением кислородом и потребностью в нем миокарда приводит к выработке аденозина, дилатирующего резистентные сосуды. Возникающее в итоге увеличение кровотока и пульсирующий стресс растяжения, действующий на эндотелий пререзистентных сосудов, генерируют оксид азота, который, таким образом, усиливает эффект аденозина. Нарушенная регуляция тонуса коронарных артерий или эндотелиальная дисфункция имеет большое значение у пациентов с гиперлипидемией, атеросклерозом и сахарным диабетом. У них ослабляется реакция на эндотелий-зависимую вазодилатацию. Каждое из нескольких предложенных объяснений снижения резерва вазодилатации у этих пациентов имеет частичное подтверждение. Действительно, патогенез эндотелиальной дисфункции, очевидно, многофакторный. Предполагается, что его механизмами являются деструкция оксида азота через повышенную продукцию супероксида, вмешательство в процесс опосредованного через протеин G сигнали-



рования о процессе окисления липидов, снижение жидкого состояния мембраны, а также истощение кофактора NOS тетрагидрибиоптерина. В некоторых клинических исследованиях с участием пациентов с эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий добавление в диету L-аргинаина, предшественника оксида азота, улучшало эндотелий-зависимую реакцию коронарных артерий.

Коронарные артерии густо иннервированы вегетативными волокнами, и в регуляции кровотока принимают участие и симпатические, и парасимпатические нервы. В то время как через  $\alpha$ -адренергические рецепторы опосредуется вазоконстрикция, мускариновые и  $\beta$ -адренергические рецепторы инициируют вазодилатацию. Однако коронарная вазодилатация, вызванная стимуляцией симпатических эфферентных нервов, прежде всего, является следствием повышенной сократимости сердца и метаболизма, а не непосредственного эффекта на коронарные сосуды. Подобно этому, блокада коронарных  $\alpha$ -адренергических рецепторов не влияет на базальный коронарный кровоток, что указывает на отсутствие роли этих рецепторов в формировании базального тонуса. Однако такие стимулы, как физическая нагрузка, обычно не вызывают максимальной коронарной вазодилатации, поскольку нагрузка повышает вазоконстрикторный тонус через стимуляцию коронарных  $\alpha$ -адренорецепторов. Повышение адренергического тонуса во время нагрузки не является трансмуральным. Скорее всего, поскольку коронарные симпатические волокна распространяются лишь частично вглубь стенки желудочка, вазоконстрикция вовлекает субэпикардальные зоны и шунтирует кровь преимущественно к субэндокардиальной зоне.

Помимо классических нейротрансмиттеров, высвобождаемых во время стимуляции нервов, вероятно, на тонус коронарных артерий также влияют такие котрансмиттеры, как вазоактивный интестинальный пептид и АТФ.

## ИШЕМИЯ МИОКАРДА

Высокая нагрузка, выполняемая сердцем, и зависимость от оксидативного метаболизма обуславливают чрезвычайную уязвимость миокарда к ишемии. Например, окклюзия большой коронарной артерии у экспериментального животного приводит к ухудшению индексов глобальной функции, таких как скорость изменения давления в левом желудочке ( $dP/dt$ ), через 3–5 сокращений сердца и полной потере регионарной сократительной функции приблизительно через 1 мин. Однако клетки гибнут не сразу; некроз миокарда наступает после, по крайней мере, 15 мин ишемии. Адаптивная реакция к ишемии является сложной. В зависимости от степени и продолжительности гипоперфузии, она может быть либо пагубной, либо кардиопротективной. Клиническим проявлением транзиторной ишемии миокарда является *стенокардия*. Коронарная окклюзия короткой продолжительности либо транзиторная глобальная гипоперфузия вызывают *оглушение миокарда*, обратимую сократительную дисфункцию, продолжающуюся в течение нескольких часов или дней после возобновления перфузии. Напротив, короткие периоды коронарной окклюзии и реперфузии перед возникновением продолжительной коронарной окклюзии существенно уменьшают размер инфаркта и обозначаются как *ишемическое прекондиционирование*. Субтотальная обструкция, вызывающая постоянное выраженное ограничение коронарного кровотока, приводит к хронической необратимой сократительной дисфункции, получившей название *гибернации миокарда*. У некоторых пациентов хроническое прогрессирующее сужение коронарных артерий служит стимулом для развития *коронарных коллатералей*, поддерживающих перфузию в потенциально ишемизированном миокарде.

### **Стенокардия (11)**

Раньше считалось, что высвобождение аденозина из недостаточно перфузированного миокарда является маркером ишемии миокарда, но не имеет отношения к стенокардитической боли в грудной клетке. Однако возникновение боли в грудной клетке, похожей по своему характеру на стенокардию, у пациентов, получающих аденозин при проведении радиоизотопного исследования миокардиальной перфузии, позволяет предположить, что аденозин действительно может быть триггером боли. Последующие исследования продемонстрировали, что аденозин, инфузируемый в периферические артерии, является альгогенным, вызывая боль в зоне перфузии реципиентной артерии. Интракоронарное введение аденозина пациентам со стабильной стенокардией воспроизводит у них боль, часто без появления электрокардиографических признаков ишемии. Блокада аденозиновых рецепторов облегчает боль в грудной клетке и отсрочивает начало стенокардии при физической нагрузке. Активация аденозиновых рецепторов  $A_1$  на симпатических волокнах инициирует болевой сигнал, который, в конце концов, проектируется билатерально на церебральную кору. Дополнительным доказательством важности сердечных нервов является неспособность внутрикоронарного аденозина вызвать боль у пациентов с трансплантированным сердцем. Подобным образом, пациенты с диабетической нейропатией менее чувствительны к альгогенным эффектам аденозина и имеют менее тяжелую стенокардию.

В зависимости от продолжительности и тяжести ишемии, различается ишемия без стенокардии (немая ишемия) и ишемия со стенокардией. Электрокардиографический и гемодинамический мониторинг пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий свидетельствует о том, что в целом эпизоды немой ишемии обычно более короткие и имеют меньшее гемодинамическое значение, чем приступы типичной стенокардии. До 75% пациентов со стабильной стенокардией имеют эпизоды немой ишемии, а у 40% пациентов с немой ишемией при амбулаторном мониторинге выявляются изменения на ЭКГ. Симптомная ишемия часто возникает при более тяжелой и продолжительной ишемии. Ей предшествуют диастолическая, а позже и систолическая дисфункция, патологический метаболизм лактата и изменения на ЭКГ. Ишемия миокарда, приводящая к инфаркту без боли в грудной клетке, встречается нередко, особенно среди пациентов с диабетом.

### **Кардиальный синдром X**

Примерно у 10% пациентов с типичной стенокардией и электрокардиографическими доказательствами ишемии нет изменений коронарной ангиограммы. Данное состояние обозначается как кардиальный синдром X (КСХ) (12). У некоторых пациентов с КСХ имеется микрососудистая стенокардия, характеризующаяся сниженной способностью коронарного русла увеличивать кровоток при повышении потребности в кислороде. У других пациентов КСХ проявляется патологическим восприятием боли и повышенной болевой чувствительностью. Предполагаемыми причинами КСХ являются эндотелиальная дисфункция, патологическое высвобождение аденозина или калия, а также вегетативная дисфункция. Смертность таких пациентов низкая, однако у них ухудшается качество жизни.

### **Вазоспастическая стенокардия Принцметала (13)**

Классическая вазоспастическая стенокардия Принцметала возникает в покое. Она отличается от классической стенокардии тем, что стимулом для боли не явля-

ется повышенная потребность в кислороде, и на электрокардиограмме имеется характерная преходящая элевация сегмента ST. На коронарной ангиограмме определяется фокальный спазм в одной или более эпикардальных коронарных артериях, а радионуклидная визуализация позволяет выявить обратимую регионарную ишемию миокарда. Наиболее частым местом коронарного спазма является правая коронарная артерия, реже — передняя нисходящая ветка левой коронарной артерии. Иногда место спазма может мигрировать с одной коронарной артерии на другую. Тяжесть коронарного спазма колеблется от субтотальной окклюзии до незначительного стеноза. В целом, пациенты с вазоспастической стенокардией моложе, чем пациенты с классической стенокардией, и с большей вероятностью это женщины. Многие пациенты имеют фиксированную коронарную обструкцию проксимально от места спазма. Хотя при ангиографии между эпизодами спазма может определяться относительно нормальный диаметр коронарных артерий, внутрисосудистая ультразвукография часто позволяет выявить некоторую степень коронарного атеросклероза.

Точно не известно, что является триггером коронарного вазоспазма. Действительно, имеются противоречивые доказательства возможности существования различных триггеров у разных пациентов. Сочетание с курением, а у значительного количества пациентов — с феноменом Рейно или мигренью позволяет предположить, что вазоспастическая стенокардия может быть одним из проявлений более широкого синдрома спастической васкулопатии. Полезным диагностическим методом является внутрикоронарная инфузия эргоновина, стимулятора  $\alpha$ -адренергических и серотониновых рецепторов. Однако это не указывает на этиологию, поскольку антагонисты  $\alpha$ -адренергических, серотониновых или тромбоксановых рецепторов не оказывают профилактического эффекта. Тем не менее, нитраты и блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективными как при лечении, так и профилактике.

Риск инфаркта миокарда может достигать 5–20%, а внезапной смерти — 2–10%, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка или аритмиями сердца. Однако использование интенсивного режима лечения нитратами и блокаторами кальциевых каналов позволило существенно уменьшить частоту этих проблем.

### **Оглушение миокарда**

Оглушение миокарда (14) — это *механическая систолическая или диастолическая дисфункция желудочка*, которая может сохраняться от нескольких часов до недель после окклюзии коронарной артерии и реперфузии, несмотря на отсутствие необратимого повреждения миокарда и возобновление *нормальной или почти нормальной перфузии коронарных артерий*. Широкий спектр вариантов оглушения миокарда включает состояния от транзиторной регионарной гипокинезии без инфаркта после кратковременной окклюзии коронарной артерии до зоны дисфункции миокарда, окружающей участок субэндокардиального инфаркта миокарда. Оглушение миокарда может также возникать как функциональное проявление ишемического-реперфузионного повреждения после коронарной реперфузии с применением тромболитической терапии, коронарной ангиопластики, а также после трансплантации сердца. Ключевую роль в патогенезе оглушения миокарда играют моноциты, полиморфно-ядерные лейкоциты и эндотелиальные клетки. Ишемия индуцирует продукцию и высвобождение реактивных видов кислорода в лейкоцитах, провоспалительных цитокинов в моноцитах и экспрессию молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках. Все приведенные факторы способствуют оглушению миокарда.

В настоящее время феномен оглушения миокарда лучше всего объясняет на молекулярном уровне комбинация двух взаимодополняющих гипотез: оксирадикаль-

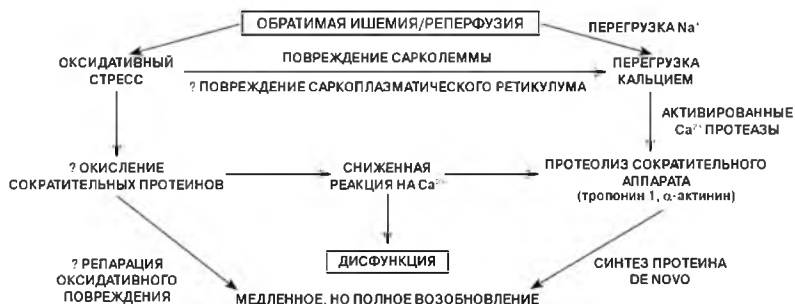


Рис. 3. Патофизиология оглушения миокарда.

ной и кальциевой (рис. 3). Оксидрадикальная гипотеза утверждает, что при реперфузии вырабатываются реактивные виды кислорода (РВК), в частности гидроксильные радикалы. Они неразборчиво атакуют почти все протеины и липиды в миоците, включая ионные насосы и сократительные протеины. Это вызывает денатурацию протеинов и инактивацию ферментов и в конечном итоге — апоптоз миоцитов. Сниженная сократительная функция желудочка может быть вызвана активацией свободными радикалами протеаз, повреждающими и/или расщепляющими сократительные протеины, и нарушающими активность АТФаз. Назначение антиоксидантов до, а также во время интервала ишемии миокарда — но не во время коронарной реперфузии — уменьшает эффект оглушения. Кальциевая гипотеза состоит в том, что оглушение миокарда возникает вследствие (1) перегрузки миоцитов кальцием, (2) сниженной реакции сократительных протеинов на кальций и (3) рассоединения процесса возбуждения-сокращения вследствие дисфункции саркоплазматического ретикулума. Повышение количества внутриклеточного кальция является результатом открытия вольтаж-чувствительных кальциевых каналов в сарколемме и высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума. Как следствие, кальций может активировать протеазы, повреждающие тропонин и притупляющие чувствительность к кальцию сократительных протеинов. Эта модель обеспечивает обоснование нескольких терапевтических подходов для лечения ишемически-реперфузионного повреждения в целом и оглушения миокарда в частности. Активация агонистом  $A_{2a}$  аденозинновых рецепторов на полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах обрывает оксидативный взрыв и высвобождение субстанций, инициирующих воспалительную реакцию. Антиоксиданты действуют на следующем этапе, инактивируя РВК, а блокаторы кальциевых каналов уменьшают перегрузку кальцием миоцитов.

### Гибернация миокарда

Гибернация миокарда (15) — это хроническая, обратимая сократительная дисфункция миокарда на фоне обструктивного поражения коронарных артерий, являющаяся скорее следствием дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, чем первичного снижения коронарного кровотока. Гибернация может возникать вследствие повторных эпизодов оглушения миокарда, в то время как миокардиальный кровоток может либо оставаться нормальным, либо умеренно снижаться. В кратковременном аспекте гибернация обеспечивает сохранение целостности миокардиальных клеток через снижение сократительной работы. При

этом потребность клеток в кислороде соответствует его доставке. Поэтому, придерживаясь точных формулировок, гибернацию нельзя назвать реакцией на ишемию. Но в продолжительном аспекте гибернированные миоциты подвергаются морфологическим изменениям, включая вакуолизацию сарколеммной мембраны, увеличение количества гликогена и плотности митохондрий, потерю организованного саркоплазматического ретикулула и, в конце концов, потерю миофибрилл. Иммуногистологические исследования показали, что гибернированные кардиомиоциты экспрессируют сократительные протеины, специфические для фетального сердца, такие как актин  $\alpha$ -гладких мышц и цитоскелетные протеины, такие как титин и кардиотин. В конечном итоге, апоптоз может привести к снижению числа миоцитов.

Важность гибернации состоит в том, что она обратима при выполнении реваскуляризации. Клинически может быть сложно отличить гибернированный миокард от миокарда, подвергающегося повторным эпизодам оглушения вследствие коронарной обструкции. При этом адекватный кровоток обеспечивается в состоянии покоя, но не при нагрузке. Поэтому при планировании стратегии лечения и определении прогноза большое значение имеют тесты, позволяющие отличить гибернированный миокард от рубца. Основой важного теста для выявления гибернированного миокарда является способность гипокинетического или акинетического миокарда к увеличению сократимости в ответ на применение низких доз инотропных препаратов, таких как добутамин. Гибернированный миокард начинает сокращаться в ответ на инфузию добутамина в дозе 5–10 мкг/кг/мин. Однако функция миокарда часто ухудшается при использовании более высоких доз, поскольку сниженный резерв коронарного кровотока не отвечает увеличенным метаболическим потребностям миокарда. Для определения гибернированного миокарда также используются такие методики визуализации, как замедленный захват Таллия-201, захват  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби, измеренный с помощью SPECT, который составляет >50% от нормально сокращающегося миокарда, а также захват [ $^{11}\text{C}$ ]ацетата или [ $^{18}\text{F}$ ]2-фтордезоксиглюкозы, измеренный с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). На наличие гибернированного миокарда указывает увеличение захвата [ $^{18}\text{F}$ ]2-фтордезоксиглюкозы при наличии сниженной перфузии миокарда или несоответствия между метаболизмом и кровотоком. И наоборот, соответствие дефектов кровотока и метаболизма указывает на наличие ткани рубца. Преимущество ПЭТ-визуализации состоит в том, что этот метод непосредственно измеряет метаболизм миокарда; ПЭТ широко используется в Европе, но ограниченно доступна в США.

Лечение гибернирующего миокарда включает назначение  $\beta$ -блокаторов с целью улучшения соотношения между снабжением и потребностью миокарда в кислороде, а также коронарную реваскуляризацию. Возобновление сократительной функции гибернирующего миокарда может длиться от нескольких недель до месяцев, в зависимости от тяжести гистопатологических изменений и времени, необходимого для восстановления клеточной функции.

### ***Ишемическая кардиомиопатия***

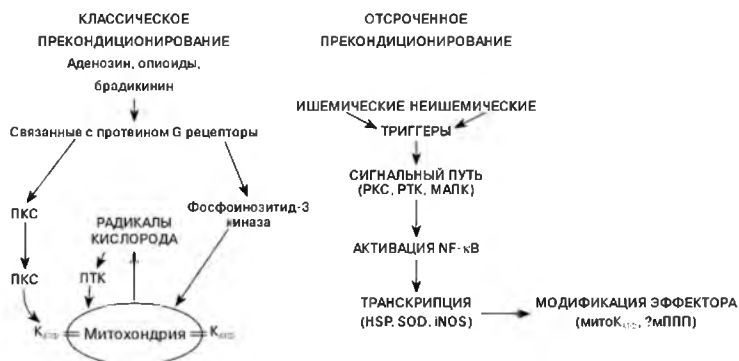
Термином «ишемическая кардиомиопатия» описывают атеросклеротическое поражение коронарных артерий, которое привело к тяжелой дисфункции миокарда с мультифокальными нарушениями сократимости стенки, с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и клиническими проявлениями, не отличающимися от проявлений первичной дилатационной кардиомиопатии. Более поздние уточнения этого определения включают перенесенный ранее ИМ или сужение коронарной артерии >70%, а также дисфункцию миокарда, не соответствующую размеру инфаркта

или степени коронарного стеноза. Этому несоответствию способствует наличие оглушенного и гибернирующего миокарда. У пациентов с ишемической кардиомиопатией повышается активность симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. На клеточном уровне имеются изменения фенотипа миоцитов с экспрессией фетальных протеинов и гипертрофией миоцитов, гибелью миоцитов вследствие некроза, апоптоза и прогрессирующего фиброза, а также изменения количества и природы интерстициального матрикса. При гистохимических исследованиях выявляется сохранение ферментов гликолиза и, в то же время, истощение ферментов метаболизма жирных кислот. Впоследствии глюкоза заменяет жирные кислоты как основное «топливо» для продукции АТФ в миокарде.

Эти процессы вызывают изменения не только структуры желудочка, но и его функции. В клинической картине доминируют симптомы, являющиеся следствием снижения сердечного выброса и повышения диастолического давления в левом желудочке. Прогноз пациентов с ишемической кардиомиопатией хуже, чем при дилатационной кардиомиопатии, поскольку риски ишемических событий и кардиомиопатии взаимодополняемы. В различных исследованиях смертность составляла от 5 до 50%, что зависело от массы вовлеченного миокарда, степени его дисфункции, возраста пациента, а также наличия аритмии и гипертензии. Целями лечения являются: (1) снижение с помощью нитратов степени дисбаланса между потребностями миокарда в кислороде и его снабжением, (2) снижение активности ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина и (3) ослабление симпатической стимуляции с помощью  $\beta$ -блокаторов. У пациентов с существенным удлинением деполаризации желудочков и продолжительностью комплекса QRS ЭКГ  $\geq 130$  мс, а также наличием существенной асинхронности сокращения межжелудочковой перегородки и латеральной стенки левого желудочка бивентрикулярный водитель ритма позволяет ресинхронизировать последовательность активации желудочков и улучшить координацию наполнения желудочков из предсердий. В результате увеличивается сердечный выброс и уменьшается застой в легких. Бивентрикулярный водитель ритма не увеличивает потребления кислорода миокардом.

### ***Ишемическое прекондиционирование***

Исследования у экспериментальных животных показали, что коронарная окклюзия, длительность которой слишком короткая для провоцирования инфаркта, уменьшает размер инфаркта, вызванного последующей длительной коронарной окклюзией. Этот эффект был обозначен как *ишемическое прекондиционирование* (16). Степень кардиопротекции является существенной и, как правило, размер инфаркта уменьшается на 75%. Одним из первых идентифицированных стимулов прекондиционирования был аденозин, высвобождаемый из ишемической ткани. Последующие исследования показали, что эта реакция может инициироваться различными рецепторами, связанными с протеином G, а также физическими стимулами, такими как растяжение сердечной мышцы, митогенами, факторами роста фибробластов 1 и 2 или химическими субстанциями, такими как кальций или свободные радикалы. Назначение  $\alpha$ -адренергических, мускариновых, опиоидных, брадикининовых агонистов или агонистов рецепторов ангиотензина обеспечивает защиту миокарда при отсутствии ишемии. Такое вмешательство получило название *фармакологическое прекондиционирование*. Прекондиционирование не является уникальным для сердца; эта реакция также наблюдается в других органах, например скелетных мышцах, мозге, спинном мозге и поджелудочной железе. Уменьшение размера инфаркта не



**Рис. 4.** Механизмы, предложенные для классического и отсроченного preconditionирования.  $K_{ATP}$  — митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал; mito — митохондрий; mPTP — переходная пора проницаемости митохондрий; PKC — протеинкиназа C; ПТК — протеинтирозинкиназа; МАПК — митоген-активированная протеинкиназа.

является единственным признаком кардиопротекции, обеспечиваемой preconditionированием. Во время реперфузии в preconditionированных сердцах возникает меньше аритмий и в них быстрее восстанавливается сократимость.

Preconditionирование является двухфазной реакцией (рис. 4). Классическое preconditionирование защищает сердце немедленно, однако продолжается лишь от 2 до 4 ч. Отсроченное preconditionирование, которое иногда называют «вторым окном» защиты, наблюдается после стимула preconditionирования через день и может сохраняться до 3–4 дней. Отсроченное preconditionирование защищает как от инфаркта миокарда, так и от оглушения и может представлять собой более генерализованную реакцию сердца на стресс.

Молекулярные механизмы, вовлеченные в две формы preconditionирования, различны и полностью не понятны (см. рис. 4). Основным стимулом для классического preconditionирования является активация любого из связанных с протеином G рецепторов. В зависимости от рецептора, preconditionирование следует параллельными путями трансдукции. Они вовлекают фосфолипазы C и D, одну или больше изоформ протеинкиназы C (PKC), такие как PKCε, фосфоинозитид-3 киназу и митоген-активированные протеинкиназы (МАПК), которые конвергируются на митохондриальном АТФ-чувствительном калиевом канале ( $K_{ATP}$ ). Соответственно, препараты, открывающие  $K_{ATP}$  каналы, такие как кромакалин и пинацидил, индуцируют preconditionирование. И наоборот, препараты, блокирующие открытие  $K_{ATP}$  каналов, такие как глибенкламид, могут препятствовать preconditionированию. Механизм защиты митохондриальных  $K_{ATP}$  включает оптимизацию выработки энергии митохондриями и модуляцию реактивных видов кислорода.

Стимулы, вызывающие классическое preconditionирование, также инициируют отсроченное preconditionирование; такое же действие оказывают оксид азота, нагрузка и тепловой стресс. Сигнальные пути для отсроченного preconditionирования включают протеинкиназу C и МАПК. Несколько путей транскрипции конвергируются на регуляторе транскрипции нуклеарного фактора κB (NF-κB). Он, в свою очередь, инициирует экспрессию кардиального гена для индуцирования новых про-

теинов, способствующих восстановлению клеток и защищающих от последующих ишемических повреждений. Во многих исследованиях показана повышенная экспрессия нескольких протеинов теплового шока, онкогенов и ферментов антиоксидантных систем. Есть также серьезные доказательства роли митохондриальных каналов  $K_{ATP}$  в обеспечении отсроченной кардиопротекции, однако их точная роль не определена.

Важность прекондиционирования основана на доказательстве того, что человеческие сердца подвергаются прекондиционированию во время прединфарктной стенокардии, а также во время коронарной ангиопластики. Можно надеяться, что будут найдены пути, позволяющие трансформировать выраженную кардиопротекцию, продемонстрированную при использовании фармакологического прекондиционирования у экспериментальных животных, в методы лечения пациентов.

### ***Коронарные коллатерали (17)***

Коронарные артерии не являются конечными артериями. Наоборот, существует два типа коронарных коллатеральных сосудов, отличающихся по размеру, структуре и локализации. Ишемия представляет собой мощный стимул для формирования коллатералей через ангиогенез и артериогенез. Ангиогенез — процесс разветвления и увеличения капилляров из существовавшей ранее сосудистой сетки или эндотелиальных трубочек размера капилляров. Этот процесс происходит по всей глубине стенки желудочка, но особенно — в субэндокардиальной зоне, где эти созданные сосуды формируют сплетение. Артериогенез — увеличение существующих эпикардиальных коллатеральных артериол после тотальной или субтотальной окклюзии большой коронарной артерии. Коллатеральные артериолы проходят от одной эпикардиальной артерии к другой. Формирование коллатералей представляет собой динамическую реакцию, определяемую физическими факторами. Среди них — стресс стенки, градиент давления вдоль коллатерального сосуда и воспалительная реакция, при которой вырабатываются химические сигналы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$ , фактор роста базисных фибробластов и гранулоцит-моноцит колониестимулирующий фактор. Эти химические факторы стимулируют миграцию и пролиферацию эндотелиальных гладкомышечных клеток, а также непосредственное ремоделирование сосудов. В настоящее время проводятся клинические исследования с целью индуцирования ангиогенеза у пациентов путем хирургической или катетерной доставки факторов роста или стволовых клеток. Однако возникают затруднения вследствие отсутствия точного, недорогого и воспроизводимого метода измерения коллатерального кровотока. На данном этапе оцениваются миокардиальная контрастная эхокардиография и радионуклидная визуализация перфузии, являющиеся многообещающими неинвазивными методиками (18).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1899–1911.
2. Wei K, Firoozan S, Jayaweera AR, et al. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a continuous infusion. *Circulation* 1998;97:473–482.
3. Spaan JAE. *Coronary Blood Flow. Mechanics, Distribution and Control*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1991.
4. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, et al. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:3051–3056.
5. Guyton RA, McClenathan JH, Newman GE, et al. Significance of subendocardial ST segment elevation caused by coronary stenosis in dog-epicardial ST segment depression, local ischemia and subsequent necrosis. *Am J Cardiol* 1977;40:373–380.
6. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782–1788.
7. Piek JJ, van Liebergen RAM, Koch KT, et al. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:275–282.
8. Wu X, Davis MJ. Characterization of stretch-activated cation current in coronary smooth muscle cells. *Am J Physiol* 2001;280:H1751–H1761.
9. Jaggar JH, Wellman GC, Hegner TJ, et al. Ca<sup>v1</sup> channels, ryanodine receptors and Ca<sup>v2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels: a functional unit for regulating arterial tone. *Acta Physiol Scand* 1998;164:577–587.
10. Deussen A. Metabolic flux rates of adenosine in the heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000;362:351–363.
11. Sylven C, Crea F. Mechanisms of anginal pain: the key role of adenosine. In: Belardinelli L, Pelleg A, eds. *Adenosine and Adenosine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology*. Kluwer Academic Press, Dordrecht, The Netherlands, 1995, pp 315–325.
12. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109:568–572.
13. Crea F, Kaski JC, Maseri A. Key references on coronary spasm. *Circulation* 1997;96:3766–3773.
14. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609–634.
15. Wijns W, Vatner SE, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1996;339:173–181.
16. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:1113–1151.
17. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PPTH, Grobbee DE. Coronary collaterals. An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:2507–2511.
18. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia. II. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Feliciano L, Henning RJ. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol* 1999;22:775–786.
- Weiss JN, Korge P, Honda HM, Ping P. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease. *Circ Res* 2003;93:292–301.
- Murphy E. Primary and secondary signaling pathways in early preconditioning that converge on the mitochondria to produce cardioprotection. *Circ Res* 2004;94:7–16.
- Bitton R, Booker GW. The subtle side to hypoxia inducible factor (HIF<sub>1α</sub>) regulation. *Eur J Biochem* 2003;270:791–798.
- Marcus M. *The Coronary Circulation in Health and Disease*. McGraw-Hill, New York, 1983.
- Ganz P, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby E, eds. *Heart Disease*, 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 1087–1113.
- Schaper W, ed. *Arteriogenesis*. Boston, Kluwer, 2005.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ	— аденозинтрифосфат
АМФ	— аденозинмонофосфат
ИМ	— инфаркт миокарда
КСХ	— кардиальный синдром Х
ЛЖ	— левый желудочек
ПЭТ	— позитронная эмиссионная томография
РВК	— реактивные виды кислорода
РКК	— резерв коронарного кровотока
цГМФ	— циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
eNOS	— эндотелиальная синтаза оксида азота
NOS	— синтаза оксида азота
NO	— оксид азота
МАРК	— mitogen-activated protein kinase; митоген-активированная протеинкиназа
NF-κB	— nuclear factor κB; нуклеарный фактор κB
PKC	— protein kinase C; протеинкиназа C
SPECT	— single photon emission computed tomography; однофотонная эмиссионная компьютерная томография

*Satya Reddy Atmakuri, MD,**Michael H. Gollob, MD**и Neal S. Kleiman, MD***ВВЕДЕНИЕ**

В 21 веке распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) достигнет уровня эпидемии, как в западных странах, так и в развивающихся странах. Согласно оценкам, лишь в США более 11 млн. людей страдают ИБС (1). Поскольку популяция стареет и частота развития диабета увеличивается (2), можно ожидать экспоненциального увеличения этих показателей. Ассоциированная заболеваемость и затраты на лечение превышают аналогичные показатели для любого другого хронического заболевания в современном обществе. Хотя в последние несколько десятилетий достигнут огромный прогресс в диагностических методиках, а также в медикаментозном и инвазивном лечении, потребность в разработке новых стратегий лечения остается актуальной.

В этом разделе рассматриваются современные подходы к ведению пациентов со стабильной стенокардией. Хотя существуют разнообразные этиологии стенокардии (табл. 1), в этом обсуждении мы будем основываться на предположении, что коронарный атеросклероз является наиболее распространенной патологией, проявляющейся в виде симптомов стенокардии.

**КЛИНИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ**

Как и при других заболеваниях, внимательно собранный анамнез является важным компонентом точной диагностики стенокардии. Внимание к специфическим деталям часто позволяет клиницисту отличить другие потенциальные причины дискомфорта в грудной клетке и, таким образом, избежать затрат и риска при проведении ненужных исследований. Анализ качества, локализации и продолжительности симптомов, а также облегчающих и усугубляющих их факторов часто позволяет установить точный диагноз. Стенокардия в типичных случаях проявляется в виде дискомфорта в грудной клетке, имеющим характер «тяжести» или «сдавливания» и возникающим при физической нагрузке. Дискомфорт зачастую имеет ретростернальный компонент, часто описываемый пациентами как «опоясывающий». Распространенной является иррадиация в горло, нижнюю челюсть и левое плечо. Облегчение обычно возникает в пределах нескольких минут после прекращения стресса, вызвавшего симптомы. В большинстве ситуаций принятие нитроглицерина сублингвально также обеспечивает быстрое облегчение симптомов. Симптомы стенокардии считаются стабильными, если на протяжении нескольких недель не было изменений их интенсивности, частоты или продолжительности. Градация тяжести стенокардии важна для мониторинга интенсивности симптомов, передачи информации

**Таблица 1**  
**Этиологии стенокардии**

<i>Патология</i>	<i>Заболевание</i>
Обструкция коронарной артерии	Атеросклероз Вазоспазм Васкулит Расслоение Миокардиальный мостик Аномальное отхождение коронарной артерии Болезнь Кавасаки
Гипертрофия левого желудочка	Гипертензия Аортальный клапанный/субклапанный стеноз Идиопатическая/семейная гипертрофическая кардиомиопатия
Гипертрофия правого желудочка	Легочная гипертензия Стеноз легочной артерии

**Таблица 2**  
**Классификация стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества**

Класс I	«Обычная физическая активность не вызывает стенокардии» — например ходьба по ровной местности или подъем по лестнице. Стенокардия возникает при энергичной или быстрой или продолжительной нагрузке, во время нагрузки или отдыха после нее
Класс II	«Незначительное ограничение обычной активности» — быстрая ходьба или подъем по лестнице, подъем вверх, ходьба или подъем по лестнице после еды, в холодную или ветреную погоду, или во время эмоционального стресса, или лишь в течение нескольких часов после пробуждения. Прохождение более двух кварталов (100–200 метров) по ровной местности или подъем более чем на один пролет лестницы в нормальном темпе и в нормальных условиях
Класс III	«Выраженное ограничение обычной физической активности» — прохождение одного или двух кварталов по ровной местности и подъем на один пролет лестницы в нормальных условиях и в нормальном темпе
Класс IV	«Неспособность выполнять любую физическую активность без дискомфорта» — синдром стенокардии может возникать в покое

Перепечатано с разрешения из источника 3.

другим клиницистам и оценки стратегий лечения (табл. 2). Симптомы, описываемые пациентами как скоротечные, острые или имеющие точечную локализацию, не свидетельствуют о стенокардии. Аналогично, отсутствие характерных факторов, ускоряющих возникновение или облегчающих стенокардию, должно заставить клинициста заподозрить другие диагнозы.

У пациентов со стенокардией не всегда имеются классические симптомы ишемии миокарда. Первыми клиническими признаками могут быть повторная тошнота или необъяснимая рвота, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с диабетом. Одышка при минимальной нагрузке может быть следствием индуцированной ишемией дисфункции левого желудочка (систолической, диастолической или обеих) или митральной регургитации. В редких случаях первым симптомом является синкопе вследствие опосредствованной через ишемию желудочковой аритмии.

Во время сбора анамнеза также нужно помнить о независимых «классических» факторах риска развития ИБС. Они включают гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение и семейный анамнез ИБС (если сердечно-сосудистые события возникают у родственников первой степени в возрасте до 60 лет). У женщин в возрасте свыше 50 лет ранняя менопауза или пролонгированное состояние дефицита эстрогенов также должны рассматриваться как возможные факторы риска. Также были идентифицированы более новые факторы риска, постепенно играющие роль, аналогичную роли факторов риска, идентифицированных на протяжении предыду-

щих десятилетий. К ним относятся маркеры воспаления, например С-реактивный белок (СРБ) (4, 5), а также некоторые недавно идентифицированные мутации генов (6).

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Клинических данных, специфичных для ИБС, нет. Однако, поскольку ИБС является наиболее распространенным заболеванием сердца в западных странах, любые патологические изменения со стороны сердца должны рассматриваться как, возможно, связанные с хронической ИБС. Физикальное исследование должно фокусироваться на выявлении общих данных, важных для установления диагноза и лечения. Например, гиперлипидемические синдромы могут быть впервые выявлены после обнаружения у пациента ксантелазм на коже или сухожильных ксантомат. У пациентов с диабетом перед выявлением признаков атеросклеротического повреждения больших сосудов могут наблюдать признаки микрососудистого заболевания, в частности ретинопатию. Признаки заболевания периферических артерий могут быть выявлены по наличию шума на сонных или бедренных артериях или по ослаблению периферического пульса. Пальпация прекардиальной области позволяет выявить дисфункцию левого желудочка, если обнаружен смещенный латерально и продолжительный верхушечный толчок. При аускультации сердца обнаруживают патологический четвертый тон ( $S_4$ ), свидетельствующий о длительной гипертензии с гипертрофией левого желудочка.

Во время острого приступа стенокардии четвертый тон сердца может появляться на фоне ишемизированного неподатливого миокарда. Внимательное исследование венозной системы позволит определить объемный статус пациента, а также податливость желудочков. Повышенное давление в яремных венах и/или периферические отеки выявляются при правожелудочковой недостаточности как с сопутствующей дисфункцией левого желудочка, так и без нее.

Определенные физикальные данные могут привести к установлению иного диагноза, чем стенокардия. Если при пальпации выявлен правожелудочковый толчок слева от края грудины, а при аускультации — усиленный легочный компонент второго тона сердца, это свидетельствует о гипертрофии правого желудочка, вторичной к легочной гипертензии. Шумы, характерные для гипертрофической обструктивной кардиомиопатии или аортального стеноза, могут указывать на эти факторы как причину стенокардии, но не исключают сопутствующей ИБС.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

### ***Электрокардиография в покое и амбулаторный мониторинг ЭКГ***

Всем пациентам, проходящим обследование по поводу симптомов стабильной стенокардии, нужно выполнять электрокардиограмму (ЭКГ) в покое в 12 отведениях. Однако, за исключением патологических зубцов Q в нескольких последовательных отведениях, свидетельствующих о перенесенном инфаркте миокарда, ЭКГ в 12 отведениях в покое не позволяет выявить признаков, являющихся, несомненно, диагностическими для ИБС. На самом деле у многих пациентов с нормальной ЭКГ в покое впоследствии может быть выявлен тяжелый коронарный атеросклероз. И наоборот, нарушения реполяризации, такие как инверсия зубцов Т или наклоны сегмента ST, нередко выявляют в общей популяции при отсутствии доказательств наличия ИБС. Определенные нарушения ЭКГ, а именно левый передний гемиблок или полная блокада левой ножки пучка Гиса, возникающие у пациентов с классической стенокардией, могут идентифицировать подгруппу пациентов с более высоким риском смерти

или инфаркта миокарда. Однако важно помнить, что разнообразные патологические находки на ЭКГ имеют низкую чувствительность и специфичность, чтобы позволить сделать диагностическое заключение.

Суть амбулаторного электрокардиографического (холтеровского) мониторинга состоит в выявлении доказательств симптомной или бессимптомной ишемии миокарда путем оценки изменений сегмента ST во время рутинной дневной активности. Хотя этот тест может быть полезным у некоторых пациентов и он был предметом большого количества исследований бессимптомной или «немой» ишемии, амбулаторный мониторинг как клинический инструмент редко обеспечивает дополнительную полезную информацию при диагностике стенокардии свыше той, которую обеспечивает стандартный стресс-тест с нагрузкой.

### **Нагрузочный тредмил-тест с электрокардиографией**

Нагрузочный тредмил-тест с электрокардиографией часто используется как тест при обследовании пациента с симптомами стабильной стенокардии. Этот метод также подробно обсуждается в разделе 10. Данный тест широко доступен, его легко выполнять и он имеет низкую стоимость. Цель теста состоит в оценке связи симптомов стенокардии с изменениями сегмента ST, соответствующими ишемии миокарда. Объективные параметры, оцениваемые при проведении теста, включают достигнутую максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС), реакцию артериального давления, смещение сегмента ST и выполненный объем работы. Адекватная чувствительность теста достигается при целевой ЧСС, составляющей 85% от максимальной рассчитанной частоты для пациента определенного возраста ( $\geq 220 - \text{возраст}$ ). Неспособность достичь этой целевой ЧСС, во время как пациент остается бессимптомным, рассматривается как субмаксимальная нагрузка. В этом случае стресс-тест имеет очень низкое негативное предиктивное значение относительно ИБС, поскольку вызванный нагрузкой стресс может быть недостаточным для индуцирования ишемии миокарда. Ожидается, что при возрастающих уровнях нагрузки будет выявляться ступенеобразное повышение систолического артериального давления. Неспособность к повышению артериального давления свидетельствует о дисфункции левого желудочка, вторичной к ишемии. Горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм интерпретируется как свидетельство наличия ишемии миокарда. В то же время, и другие состояния, особенно увеличение массы левого желудочка, могут также приводить к депрессии сегмента ST даже при отсутствии обструкции эпикардиальных коронарных артерий. Объем выполненной работы при проведении теста (или метаболические эквиваленты [MET]) лучше всего рассматривать как прогностический маркер. Иногда необходимо назначать эмпирическое лечение антиангинальными препаратами до проведения теста, однако это снижает чувствительность процедуры. Поэтому клиницисты должны рассматривать возможность прекращения медикаментозной терапии за несколько дней до проведения стресс-теста.

При ЭКГ с нагрузкой общая чувствительность и специфичность составляет соответственно 68 и 77%. Самая высокая чувствительность достигается у пациентов с многососудистым заболеванием; в обзоре 24 000 пациентов, которым впоследствии была выполнена коронарная ангиография, этот показатель составил 81% (7). Показатели тяжести заболевания включают возникновение симптомов или положительные изменения сегмента ST при низких уровнях нагрузки ( $\leq 5$  MET), продолжительное снижение систолического артериального давления  $\geq 10$  мм рт. ст. или за-

медленное возвращение сегмента ST к изолинии после прекращения нагрузки. И наоборот, пациенты, способные достичь высоких уровней нагрузки, 10 MET или более, имеют отличный прогноз, независимо от выраженности ИБС (3). Понятно, что такая информация, полученная при проведении теста с нагрузкой, будет влиять на дальнейшие диагностические и лечебные решения, которые рассматриваются ниже.

### **Визуализация перфузии миокарда**

Визуализация перфузии миокарда, или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT — single photon emission computed tomography) при использовании низкой дозы меченных изотопом препаратов для перфузии, является информативным тестом при оценке пациентов с ИБС (см. также раздел 13). Эта методика чаще всего используется в комбинации с ЭКГ с нагрузкой. На пике нагрузки, когда потребление миокардом кислорода и коронарный кровоток достигают максимальных значений, выполняют инъекцию радиопрепарата для оценки перфузии (таллий-201 или технеций-99m). Если обструкция коронарных артерий отсутствует, радиопрепарат захватывается равномерно всеми сегментами миокарда. В любой зоне миокарда, в которой возникает гипоперфузия вследствие значимой обструкции коронарной артерии, нарушенная экстракция радиопрепарата приведет к менее интенсивному радиоактивному сигналу, или «дефекту» на изображении. Эти изображения на пике нагрузки позже можно сравнивать с изображениями, полученными в состоянии покоя, на которых дефект может либо «заполниться» сигналом, что отображает обратимую ишемию этой зоны миокарда, или остается без изменений, что свидетельствует о наличии рубца.

Чувствительность и специфичность SPECT-изображения составляет соответственно 80 и 90%. Чувствительность является наивысшей при поражении одного коронарного сосуда и снижается до 70% при многососудистом поражении (8). Дополнительная информация, которую можно получить при SPECT-изображении, включает идентификацию пораженных коронарных артерий и оценку общей тяжести ишемии. Также при использовании более новой ЭКГ-синхронизированной SPECT-технологии можно проводить оценку фракции выброса левого желудочка при стрессе и в покое.

Пациентам, неспособным выполнять нагрузку, проводят фармакологические стресс-тесты. Дипиридамол и аденозин — вазодилататоры, усиливающие кровоток к нормально перфузируемому миокарду, тогда как в зонах гипоперфузии отмечается сниженный захват радиопрепарата. Эти препараты безопасны и позволяют получить результаты с высокой чувствительностью и специфичностью. Любой из этих препаратов может также спровоцировать стенокардию при отсутствии поражения эпикардиальных коронарных артерий, но в этом случае данные скинтиграфического исследования являются нормальными. Оба препарата противопоказаны пациентам с повышенной реактивностью дыхательных путей, поскольку они могут спровоцировать острый бронхоспазм. В такой ситуации приемлемой альтернативой является стресс-тест с добутамином.

### **Радионуклидная вентрикулография с нагрузкой**

Ценность радионуклидной вентрикулографии в выявлении ИБС существенно снизилась после введения в клиническую практику более современных методик. Считалось, что неспособность увеличить фракцию выброса более чем на 5% на пике нагрузки является диагностическим признаком ИБС. Однако выявление такой неспособности имеет недостаточную специфичность (9). Вероятно, лучше всего

использовать эту методику для отбора пациентов, у которых реваскуляризация даст эффект. Если при высоких уровнях стресса выявлены нарушения сократимости стенок миокарда, а в покое их сократимость возобновляется, это свидетельствует о возможности защиты миокарда путем выполнения процедуры реваскуляризации.

### ***Эхокардиография в покое и при стрессе***

Сама по себе эхокардиография в покое не является чувствительным методом диагностики ИБС, поскольку у многих пациентов с этим заболеванием нормальная фракция выброса левого желудочка в покое и нет сегментарных нарушений сократимости миокарда. В редких случаях патологические доплеровские скорости кровотока в корне аорты свидетельствуют о сужении основного ствола левой коронарной артерии. При эхокардиографии можно выявить другую патологию, с которой связаны неспецифические симптомы, например гипертрофическую кардиомиопатию или заболевание клапанного аппарата сердца.

Стресс-эхокардиография, если ее использовать в комбинации с визуализацией в покое, предоставляет хорошую возможность для выявления ишемии миокарда. Стресс можно вызвать путем физической нагрузки, но более распространенным методом является применение таких фармакопрепаратов, как добутамин, аденозин или дипиридамола. Предпочтительным препаратом является добутамин. Если при высоких дозах (10–40 мкг/кг/мин) выявлен локализованный гипокинез или нарушение утолщения стенки левого желудочка в систолу, по сравнению с изображениями, полученными в покое, это свидетельствует о наличии скомпрометированного миокарда. Другими ключами к наличию ишемии могут быть транзиторная дилатация левого желудочка или нарушение диастолической функции, выявленное при оценке трансмитрального кровотока с помощью импульсного доплера. Дополнительные преимущества эхокардиографии включают точную оценку массы левого желудочка и фракции выброса, оценку сопутствующего заболевания клапанов, а также давлений наполнения в правых и левых отделах сердца с помощью доплеровских методик. Ограничением является неспособность получить адекватную двухмерную визуализацию в 5–15% случаев. В целом, если сравнивать с визуализацией перфузии миокарда, стресс-эхокардиография с добутамином, проведенная опытными специалистами, позволяет выявить ИБС со сравнимыми показателями чувствительности и специфичности (10). Этот метод также имеет дополнительное преимущество в том, что легче идентифицировать технически сложные исследования, при которых невозможно различить наличие или отсутствие патологической реакции, чем при скинтиграфическом исследовании.

### ***Инвазивные тесты***

Хотя коронарная ангиография является самым информативным тестом для определения анатомической тяжести ИБС, в большинстве случаев она не является методом первого выбора для установления диагноза стенокардии у пациентов со стабильными симптомами. Исключение составляют пациенты, имеющие в анамнезе стенокардию в сочетании со злокачественными желудочковыми аритмиями, и пациенты, у которых установить окончательный диагноз необходимо по профессиональным причинам, например пилоты авиалиний. Оптимальным является использование коронарной ангиографии у пациентов, имеющих средней выраженности или тяжелые симптомы, или при наличии резко положительных результатов неинвазивных тестов у пациентов, у которых знание анатомии коронарных артерий может привести к выполнению соответствующей процедуры реваскуляризации. Такие



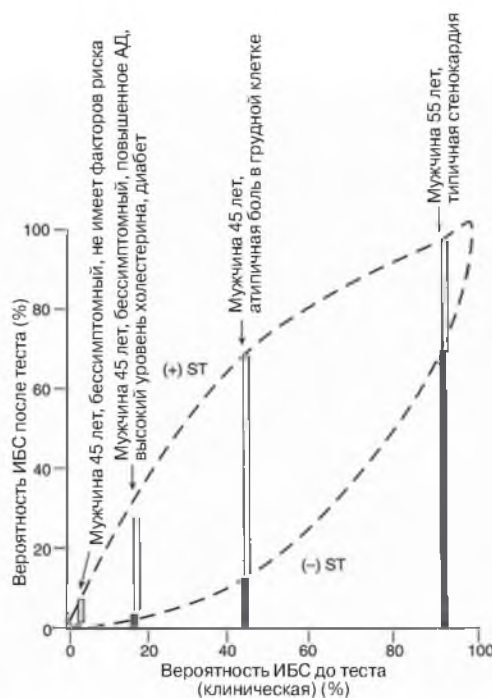
сценарии включают пациентов с ишемией миокарда, возникающей при низких порогах нагрузки ( $\leq 5$  MET), а также тех, у которых результаты визуализации перфузии миокарда свидетельствуют о наличии умеренного или выраженного дефекта перфузии ( $> 15\%$ ). Считается, что ангиографические стенозы, снижающие просвет коронарной артерии на 70%, соответствуют симптомам и признакам ишемии миокарда. После оценки коронарных артерий обычно выполняется левая вентрикулография для определения фракции выброса и сегментарных нарушений сократимости левого желудочка.

Хотя коронарная ангиография является «золотым стандартом» для определения анатомии коронарных артерий у пациентов с ИБС, визуальная интерпретация тяжести повреждений может быть различной у разных исследователей (11). Кроме того, были выявлены серьезные несоответствия между ангиографическими и посмертными данными, обычно свидетельствующие о недооценке тяжести повреждений при проведении ангиографии (12). Эти проблемы являются следствием ограничений ангиографической визуализации. Заполненный контрастом просвет сосуда обеспечивает лишь плоскостное двухмерное продольное изображение атеросклеротического повреждения, тяжесть которого может быть неверно представлена под углом, с которого рассматривается ангиографическое изображение. Получение множественных изображений помогает решить эту проблему, однако получение оптимального изображения часто ограничено рентгенографическими аспектами или сосудами, перекрывающими исследуемый сегмент артерии, особенно у пациентов, у которых сосуды извилистые. Эти ограничения могут быть преодолены при использовании внутрисосудистого ультразвука или при измерении внутрикоронарного давления. Внутрисосудистый ультразвук позволяет выполнить визуализацию всей окружности стенки сосуда в дополнение к характеристике более глубоких интрамуральных структур, а измерение внутрикоронарного давления — охарактеризовать физиологическую значимость выявленных сужений. Методы томографической визуализации позволяют демонстрировать эксцентричность повреждений, диффузно пораженные сегменты и стенозы в устье артерии — ситуации, при которых тяжесть поражения может недооцениваться при обычной ангиографии. Кроме этого, способность внутрисосудистого ультразвука охарактеризовать интрамуральную анатомию позволила изучать патофизиологию коронарного атеросклероза. Соотношение давлений (среднее аортальное к дистальному коронарному), превышающее 0,90 после внутрикоронарного введения аденозина, свидетельствует о функциональном ограничении коронарного кровотока атеросклеротической бляшкой (13).

Важно помнить о неидеальной чувствительности неинвазивных тестов при диагностике ИБС. Поэтому у любого пациента, у которого клиническое подозрение остается высоким, несмотря на негативные результаты неинвазивного теста, должна быть выполнена коронарная ангиография.

### ***Диагностическая стратегия***

Чтобы обеспечить эффективную относительно затрат и точную диагностику, необходим внимательный и систематический диагностический подход. Ценность диагностического теста связана с различиями между вероятностью исследуемого диагноза до проведения теста и его вероятностью после проведения теста, если использовать информацию, полученную из этого теста. Данная концепция лежит в основе байесовской теории, которая использует клиническую информацию, полученную у пациента, чтобы определить вероятность ИБС до и после проведения теста. Например, использование самой лишь ЭКГ с нагрузкой как диагностического



**Рис. 1.** Иллюстрация теоремы Байеса (Bayes') относительно установления вероятности ишемической болезни сердца (ИБС) при ЭКГ с нагрузкой. Представлены четыре специфических примера пациентов вместе с вероятностями до и после проведения теста, базирующимися на отрицательных («-» ST) или положительных («+» ST) результатах теста. Ценность теста является наиболее высокой для пациентов с промежуточной вероятностью ИБС до проведения теста. АД — артериальное давление.

средства имеет различную диагностическую мощьность в зависимости от распространенности ИБС в отдельных популяциях пациентов (рис. 1). Таким образом, у пациентов с низкой вероятностью ИБС до проведения теста положительные результаты теста минимально увеличивают вероятность развития заболевания после проведения теста, в основном вследствие высокой частоты ложноположительных результатов. И наоборот, у пациентов с высокой вероятностью ИБС до проведения теста мы получим минимальную дополнительную информацию о вероятности наличия ИБС. На рисунке 1 четко показано, что тредмил-тест имеет самую большую мощьность в предсказании ИБС у пациентов с промежуточной вероятностью ИБС до проведения теста (30–70%) (табл. 3). Также важно понимать, что цель теста с нагрузкой — не только определить наличие ИБС, но и создать более широкую картину, включающую объективный показатель общей толерантности к физической нагрузке, легкость провокации симптомов и получение прогностической информации. На рисунке 2 показан алгоритмический подход к диагностическому тестированию. У пациентов с более высокой вероятностью ИБС нужно дополнительно использовать визуализационные методики, которые могут обеспечить дальнейшую прогностическую информацию и позволить более точно принимать решения о тактике лечения. Хотя визуализация перфузии миокарда и стресс-эхокардиография имеют сравнимую чувствительность для выявления ИБС, существует больший объем данных, базирующихся на количественном определении размера дефекта перфузии (14, 15). Пациенты, неспособные выполнять нагрузку или имеющие блокаду левой ножки

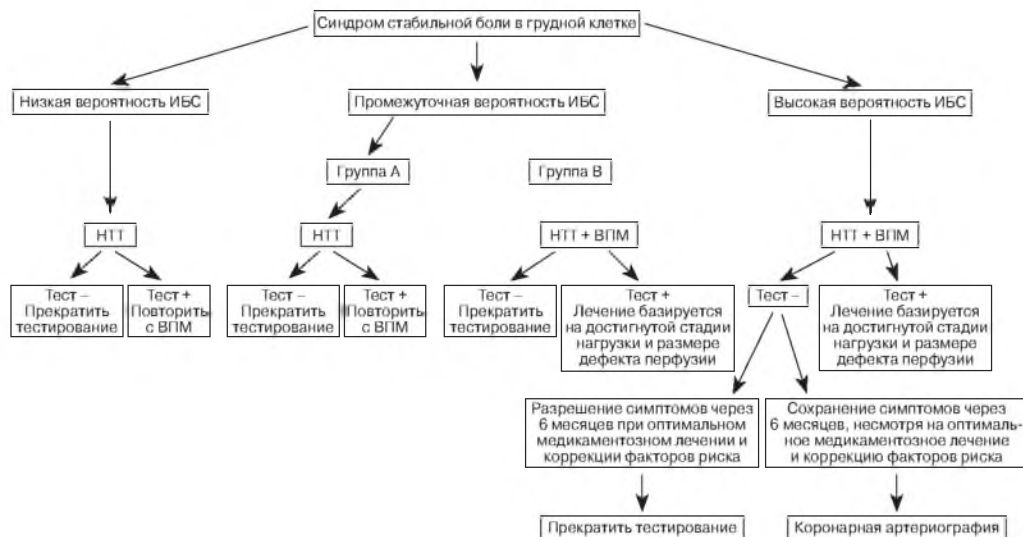
**Таблица 3**  
**Профили низкой, промежуточной и высокой вероятности развития ишемической болезни сердца**

	Низкая вероятность (<30%)			Промежуточная вероятность (30–70%)			Высокая вероятность (>70%)		
Возраст	Любой возраст <sup>a</sup>	<40	>45	A. <40	>40	B. >40 <sup>b</sup>	>40	>40	>55
Симптомы	Бессимптомный	Атипичные	Бессимптомный	Типичные	Атипичные	Бессимптомный	Типичные	Типичные	Типичные
Риски	0	≤2	<2	0	≥2	≥2	≥2	≥2	0–5
ЭКГ	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Патологическая <sup>c</sup>	Патологическая	Нормальная или патологическая	Нормальная	Патологическая	Нормальная

<sup>a</sup>Диагностические тесты не показаны.

<sup>b</sup>Пациенты, у которых планируется начало новой энергичной программы физических нагрузок, или пациенты, имеющие профессию высокого риска (летчики, пожарники).

<sup>c</sup>«Патологическая ЭКГ» относится к неспецифическим нарушениям.



**Рис. 2.** Выбор диагностического теста. НТТ — нагрузочный тредмил-тест; ВПМ — визуализация перфузии миокарда.

пучка Гиса либо гипертрофическую или инфильтративную кардиомиопатию, должны подвергаться фармакологическому стресс-тесту из-за плохой специфичности ЭКГ с нагрузкой при этих состояниях.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### *Антитромбоцитарные препараты*

Аспирин используется в медицине с 19 века благодаря его обезболивающим эффектам, но лишь в 1970-х годах стало известно о его антитромбоцитарных свойствах. Сейчас этот препарат является одним из основных средств для лечения как хронической ИБС, так и острых коронарных синдромов. Считается, что антитромбоцитарный эффект аспирина преимущественно является следствием его способности уменьшать продукцию тромбоцитами тромбоксана  $A_2$ , вазоконстриктора и проагреганта. В обзоре более 300 исследований с вовлечением 140 000 пациентов со стабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда, перенесенным инсультом и аортокоронарным шунтированием, аспирин существенно снизил риск развития инфаркта миокарда и сосудистой смерти (16). В меньших исследованиях эффективными были дозы от 81 до 325 мг в сутки. Очевидно, нет дополнительной пользы от применения более высоких доз. На самом деле, наблюдательные данные свидетельствуют о том, что риск развития кровотечения выше при использовании дозы 325 мг, по сравнению с дозой 81 мг (17). Недавние данные также указывают на то, что от 5 до 15% пациентов имеют резистентность к аспирину. Точное определение резистентности к аспирину является сложной задачей. Однако, когда пациентов относят к категории резистентных к аспирину на основании определения аденозиндифосфат(АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов (18) или хронической экскреции с мочой метаболитов тромбоксана  $A_2$  (19), у них имеется более высокая частота развития инфаркта миокарда.

Аспирин относительно неэффективен в предотвращении агрегации тромбоцитов такими физиологическими агонистами, как АДФ. Клопидогрель, тиклопидин

Таблица 4

## Часто используемые препараты при стабильной ишемической болезни сердца

Препарат	Диапазон доз
Антитромбоцитарные	
Аспирин	75–325 мг один раз в день
Нитраты	
Сублингвальные таблетки НТГ	0,3–0,6 мг под язык, максимум 3 дозы на протяжении 15 минут
Сублингвальный спрей НТГ	0,4 мг под язык, максимум 3 дозы на протяжении 15 минут
НТГ паста/мазь	1–5 см 2% НТГ каждые 8 часов / удалять на 8–10 часов в сутки
НТГ пластырь	0,1–0,8 мг/час, на 12 часов / удалять на 12 часов
Изосорбида динитрат	10–60 мг (7 утра, полдень, 17:00)
Изосорбида мононитрат	20 мг (8 утра, 15:00)
Бета-блокаторы	
Кардиоселективные	
Метопролол	25–150 мг 2 раза в день
Атенолол	25–100 мг 1 раз в день
Бисопролол	5–10 мг 2 раза в день
Некардиоселективные	
Пропранолол	20–80 мг 4 раза в день
Надолол	40–80 мг 1 раз в день
Карведилол	3,125–25 мг 2 раза в день
Блокаторы кальциевых каналов	
Недигидропиридиновые	
Дилтиазем	30–90 мг 4 раза в день
Верапамил	80–120 мг 3 раза в день
Дигидропиридиновые	
Нифедипин	30–60 мг 1 раз в день
Амлодипин	5–10 мг 1 раз в день
Фелодипин	5–20 мг 1 раз в день
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)	
Розувастатин	5–40 мг 1 раз в день
Аторвастатин	10–80 мг 1 раз в день
Симвастатин	5–40 мг 1 раз в день
Правастатин	10–40 мг 1 раз в день
Ловастатин	20–80 мг 1 раз в день
Флувастатин	20–40 мг 1 раз в день

НТГ — нитроглицерин; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А.

и тиенопиридины принадлежат к уникальному классу антитромбоцитарных препаратов, препятствующих АДФ-опосредствованной активации тромбоцитов. Эти препараты ингибируют действие АДФ на один из трех пуринергических рецепторов на тромбоцитах человека, P2Y<sub>12</sub> (20). Связывание этого рецептора с АДФ стимулирует реакцию изменения формы тромбоцита, а также превращение гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb-IIIa в активную форму, что приводит к агрегации тромбоцитов (21). Этот класс препаратов не был специально исследован у пациентов со стабильной стенокардией. Однако доказательства, полученные в крупном исследовании у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, свидетельствуют о снижении частоты возникновения инфаркта миокарда и сосудистой смерти, особенно у пациентов с сопутствующим заболеванием периферических артерий (22). При применении клопидогреля нет риска возникновения транзиторной нейтропении, характерного для тиклопидина, и этот препарат также является эффективным средством вторичной профилактики (22). Поэтому тиклопидин или клопидогрель могут быть приемлемой альтернативой аспирину в редких случаях документированной непереносимости аспирина. На самом деле, в исследовании CAPRIE клопидогрель оказался более эффективным, чем аспирин, в профилактике инфаркта миокарда. Преимущества аспирина в комбинации с тиенопиридином при вторичной профилактике у пациентов с ИБС установлены после выполнения чрескожных коронарных вмешательств, а также у пациентов с острыми коронарными синдромами

(23, 24) на протяжении до 1 года. Целесообразность использования этой комбинации у пациентов со стабильной стенокардией еще не была установлена и является в данное время предметом крупного клинического исследования.

### **Нитраты**

Сублингвальный нитроглицерин, примененный во время приступа стенокардии, является эффективным средством прерывания эпизода стенокардии в пределах нескольких минут. Расслабление гладких мышц в сосудистой ткани, опосредованное через оксид азота (NO) и циклический гуанозин монофосфат (цГМФ), приводит к венодилатации, а также дилатации периферических и коронарных артерий (25). Возникающее в итоге снижение преднагрузки и постнагрузки уменьшает потребность миокарда в кислороде, тогда как снабжение миокарда кислородом улучшается. Эти эффекты могут сохраняться до 30 минут.

Существует большое количество форм нитратов, от краткодействующих до длительнодействующих (табл. 4). Вследствие феномена развития толерантности к нитратам более длительнодействующие препараты лучше всего подходят пациентам с более частыми и тяжелыми симптомами. Чтобы избежать возникновения толерантности, необходим 8–10-часовой интервал, свободный от нитратов. Поэтому пациенты должны принимать нитраты лишь в те периоды, когда эпизоды стенокардии возникают чаще всего.

Хотя нитраты имеют четкий эффект относительно облегчения симптомов стенокардии, нет исследований, которые бы показали их положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность у пациентов со стабильной стенокардией. Нитраты противопоказаны пациентам, получающим лечение антагонистами фосфодиэстеразы-5 — препаратами, часто назначаемыми при эректильной дисфункции (силденафил, варденафил, тадалафил) (26, 27).

### **Бета-адреноблокаторы**

Бета-адреноблокаторы являются важным компонентом успешного лечения пациентов со стабильной стенокардией. Имея четко доказанные антигипертензивные и антиаритмические свойства,  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают мощный антиишемический эффект у пациентов с ИБС. Блокада  $\beta_1$ -рецепторов в сердце снижает потребность миокарда в кислороде через снижение ЧСС и сократимости миокарда. Также улучшается снабжение миокарда кислородом вследствие увеличения времени диастолической перфузии и снижения стеночного стресса. Терапию обычно титруют, чтобы достичь ЧСС в пределах 50–60 в 1 минуту.

Бета-адреноблокаторы обычно хорошо переносятся. Серьезные побочные эффекты включают чрезмерную брадикардию, сердечную блокаду, гипотензию и бронхоспазм. Более распространенными побочными эффектами являются утомляемость и импотенция. Даже при использовании кардиоселективных  $\beta_1$ -блокаторов возникает некоторая степень  $\beta_2$ -блокады, вследствие чего  $\beta$ -блокаторы противопоказаны пациентам с тяжелой астмой или хроническим обструктивным заболеванием легких. Пациенты с умеренной реактивностью дыхательных путей обычно хорошо переносят кардиоселективные ( $\beta_1$ -) блокаторы, однако доза у них должна титроваться осторожно.

Хотя в клинических исследованиях не оценивались клинические исходы при назначении терапии  $\beta$ -блокаторами пациентам с хронической стабильной стенокардией, существуют многочисленные данные, свидетельствующие об улучшении выживания пациентов после острого инфаркта миокарда, а также пациентов с гипертензией

(28–30). Вероятно, благоприятные эффекты этих препаратов на ишемию и частоту внезапной смерти в указанных популяциях пациентов можно экстраполировать на лиц со стабильной стенокардией. Именно по этой причине  $\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами первого выбора при лечении хронической стабильной стенокардии, кроме случаев наличия абсолютных противопоказаний.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) являются гетерогенной группой препаратов, действующих через общий механизм снижения вхождения кальция в гладкомышечные клетки и миоциты. В результате возникает как коронарная, так и периферическая вазодилатация, улучшается снабжение миокарда кислородом, а также снижается потребление кислорода вследствие уменьшения постнагрузки. Недигидропиридиновые БКК, а именно верапамил (фенилалкиламин) и дилтиазем (бензотиазепин), оказывают дополнительный эффект, снижая ЧСС. И наоборот, резкое снижение артериального давления при использовании дигидропиридиновых БКК, таких как нифедипин, может вызывать рефлекторную тахикардию, хотя этот нежелательный эффект намного менее выражен при использовании длительнодействующих форм препаратов. Другие побочные эффекты этих препаратов включают отек в области лодыжек, головную боль, покраснение лица и гипотензию. При использовании высоких доз верапамила может возникать выраженная брадикардия в результате способности этого препарата блокировать проведение через атриовентрикулярный узел. Кроме этого, вследствие мощного негативного инотропного эффекта верапамила и в меньшей степени дилтиазема эти препараты относительно противопоказаны у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка. Однако в одном исследовании амлодипин хорошо переносился пациентами с застойной сердечной недостаточностью (31).

Для всех классов БКК показана способность уменьшать индуцированную нагрузкой стенокардию. Однако, в отличие от  $\beta$ -адреноблокаторов, для этих препаратов не выявлено улучшения выживания у пациентов с диагностированным ранее поражением коронарных артерий. Исходя из результатов метаанализов, можно предположить, что БКК могут на самом деле увеличивать отдаленную смертность (32, 33). Однако эти результаты в основном базировались на исследованиях с использованием краткодействующих дигидропиридинов, которые сейчас используются крайне редко. В настоящее время имеются серьезные доказательства того, что верапамил и дилтиазем снижают частоту развития реинфаркта при проведении вторичной профилактики после инфаркта миокарда, при условии отсутствия дисфункции левого желудочка (34, 35). Поэтому эти препараты могут рассматриваться как разумная альтернатива, когда терапия  $\beta$ -адреноблокатором противопоказана, например в случаях выраженного бронхоспазматического заболевания. Бета-адреноблокаторы и БКК (дигидропиридиновые) могут использоваться в комбинации у пациентов, требующих более интенсивного режима медикаментозной терапии.

### **Липидоснижающая терапия**

Множественные рандомизированные исследования ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) свидетельствуют в пользу их рутинного использования у пациентов с ИБС. Снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с гиперхолестеринемией снижало частоту смерти и инфаркта миокарда в Западношотландском исследовании первичной профилактики (WOSCOPS) (36). В исследование AFCAPS/TEXCAPS включали мужчин

и женщин со средними уровнями холестерина и без ИБС. Это исследование было прекращено преждевременно, поскольку были показаны выраженные преимущества относительно профилактики острых коронарных синдромов, выявленных при использовании ловастатина (37). Исследование 4S, в которое включали пациентов с гиперхолестеринемией, со стабильной стенокардией или инфарктом миокарда в анамнезе, четко установило пользу снижения уровня холестерина при вторичной профилактике у пациентов с диагностированной ранее ИБС (38). Исследование CARE обеспечило серьезные доказательства того, что лечение симвастатином в дозе 40 мг в день у пациентов после инфаркта миокарда, имеющих средние уровни холестерина, улучшало выживание и снижало повторные сердечные события (39). В исследовании ASCOT (40) оценивалась первичная профилактика ИБС у пациентов с гипертензией при использовании низкой дозы аторвастатина. Было достигнуто существенное уменьшение количества сердечно-сосудистых событий при использовании аторвастатина в дозе 10 мг, что привело к преждевременному прекращению исследования. В исследовании HPS (41) пациенты с уровнем общего холестерина более 135 мг/дл (3,5 ммоль/л) и высоким риском возникновения ИБС получали пользу от применения симвастатина в дозе 40 мг, даже при исходном уровне холестерина ЛПНП менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). В этом исследовании совокупная конечная точка смерти, инсульта или инфаркта миокарда была снижена через 3 года на 35%. И, наконец, в исследовании PROVE-IT (42) интенсивное снижение холестерина ЛПНП с помощью аторвастатина в дозе 80 мг/день (достигнутая медиана ЛПНП составляла 62 мг/дл (1,6 ммоль/л)), по сравнению с умеренным снижением холестерина ЛПНП (медиана ЛПНП 95 мг/дл (2,4 ммоль/л)) при использовании правастатина в дозе 40 мг/день, существенно уменьшило число сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов, поступавших в стационар с диагнозом острый коронарный синдром. На основании этого огромного массива данных NCEP рекомендует проводить снижение уровня холестерина до целевых уровней холестерина ЛПНП менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) всем пациентам, имеющим высокий риск возникновения ИБС или экстракардиального атеросклероза. Причем на усмотрение врача снижение холестерина ЛПНП проводят до уровня менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) (43). Эти рекомендации в недалеком будущем могут изменяться в направлении более низких целевых уровней холестерина ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) у всех пациентов с ИБС или имеющих высокий риск возникновения ИБС, поскольку сейчас проходят несколько крупных клинических исследований, изучающих ту же проблему агрессивного снижения холестерина ЛПНП.

Фактором риска развития ИБС, о котором часто забывают, является уровень триглицеридов в сыворотке. Хотя большинство эпидемиологических исследований показали связь между уровнем триглицеридов и развитием ИБС, сила этой связи часто ослабляется при учете уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Недавно завершённое 8-летнее наблюдение у бессимптомных мужчин с повышенным уровнем триглицеридов выявило повышенную частоту сердечных событий и смертности от всех причин, независимо от уровней холестерина ЛПВП (44). Поэтому, помимо снижения уровня холестерина ЛПНП, пациенты с ИБС должны получать агрессивное лечение с целью снижения уровня триглицеридов. Эффективное лечение включает использование производных фибриновой кислоты, таких как гемфиброзил или клофибрат. Эффективным средством снижения уровня триглицеридов также является ниацин. В недавнем небольшом исследовании с участием 164 пациентов добавление ниацина (средняя доза 2,4 г/день) к низким дозам симвастатина (средняя доза 13 мг/день) вызвало регресс атеросклероза и привело



к снижению частоты клинических событий на 60% по сравнению с плацебо (45). Использование комбинированной терапии смешанных гиперлипидемий сопряжено с повышенным риском токсического влияния на печень и миопатий скелетных мышц. Абсолютных противопоказаний к комбинированной терапии нет, но нужно выполнять тщательный мониторинг таких пациентов относительно лабораторных индикаторов этих осложнений. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) нового поколения помогают снизить погранично повышенные уровни триглицеридов. Таким образом, у некоторых пациентов можно избежать необходимости назначения комбинированного лечения, однако на момент написания этого раздела отсутствуют данные, подтверждающие клиническую эффективность такого подхода (46).

### **Заместительная гормональная терапия**

Противоречия относительно назначения заместительной гормональной терапии при первичной и вторичной профилактике ИБС были разрешены исследованиями WHI (47) и HERS (48).

Хотя отсутствие эстрогенов рассматривалось как фактор риска развития ИБС на протяжении более трех десятилетий, лишь в последние годы были инициированы хорошо спланированные исследования, позволившие оценить эффективность заместительной терапии эстрогенами. Положительный эффект заместительной гормональной терапии на профиль липидов был установлен ранее. Во многих исследованиях было показано снижение уровней ЛПНП и липопротеина(а), а также повышение ЛПВП (49). Считалось, что предполагаемая эффективность заместительной гормональной терапии является следствием этого улучшенного профиля липидов и положительных эффектов эстрогенов на эндотелиальную вазомоторную функцию.

Полученные в обсервационных исследованиях (50, 51) данные позволили предположить, что заместительная гормональная терапия имеет положительный эффект у пациентов с ИБС. В исследовании The Nurses Health Study (Исследование здоровья медсестер) выявлено, что в большой когорте женщин, у которых применяли заместительную гормональную терапию, частота инфаркта миокарда или смертность от всех причин снизилась на 50%, по сравнению с теми, у кого данная терапия не использовалась (52). Подобные обсервационные исследования можно критиковать за свойственные им предубеждения в отборе пациентов. Например, женщины, принимавшие решение использовать заместительную гормональную терапию, обычно вели более здоровый образ жизни, чаще обращались к врачам и выполняли программы физических нагрузок. Недавно завершённое исследование HERS является двойным слепым, рандомизированным исследованием вторичной профилактики, в котором оценивалась заместительная гормональная терапия. Несмотря на улучшенные профили липидов в ветви лечения, не было выявлено существенных преимуществ в предупреждении повторного инфаркта миокарда или сердечной смерти при среднем периоде наблюдения в динамике 4 года. Тромбоэмболические события, включая тромбоэмболию легочной артерии, чаще возникали в ветви лечения, особенно в первый год после начала терапии (48). Результаты исследования The Women's Health Initiative (47) свидетельствовали о повышенном риске нежелательных коронарных событий, когда с целью первичной профилактики использовалась комбинированная терапия эстрогеном и прогестином. Базируясь на данных этих исследований, можно сделать вывод, что заместительная гормональная терапия не показана с целью как первичной, так и вторичной профилактики ИБС. В то же время, у пациенток с низким риском развития сердечных осложнений заместительную

гормональную терапию можно применять для лечения симптомов, возникающих вследствие дефицита эстрогенов.

### ***Антиоксидантная терапия***

Существует гипотеза, согласно которой окисление частиц холестерина ЛПНП может играть ключевую роль в инициации и прогрессировании атеросклероза. Имеются данные обсервационного исследования, из которых можно предположить, что природные антиоксиданты могут замедлять этот процесс. Однако, как уже упоминалось ранее, предубежденность в отборе пациентов в эпидемиологических исследованиях делает эти данные неубедительными.

На сегодня проведены три рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования, в которых оценивались эффекты антиоксидантов на сердечно-сосудистые события. Исследование The Physicians Health Study (Исследование здоровья врачей) было исследованием первичной профилактики, в которое включили 22 000 врачей. Период наблюдения составил 12 лет. Дополнение диеты антиоксидантом  $\beta$ -каротином не обеспечило снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (53). Имеются противоречивые доказательства в отношении вторичной профилактики. Финское исследование не смогло выявить какого-либо положительного эффекта витамина Е или  $\beta$ -каротина на процесс прогрессирования до развития тяжелой симптомной стенокардии или инфаркта миокарда у мужчин с ранее диагностированной ИБС (54). В то же время, исследование CHAOS, в котором использовались более высокие дозы витамина Е (400–800 МЕ), показало снижение риска сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда на 47% (55). Исследования GISSI (56) и HOPE (57) не выявили каких-либо положительных эффектов антиоксидантной терапии.

Основываясь на современных данных, эмпирическое использование антиоксидантной терапии с целью первичной или вторичной профилактики ИБС не рекомендуется.

## **РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ: МЕТОДИКИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ КАТЕТЕРОВ**

### ***Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика***

Концепция терапевтической чрескожной ангиопластики впервые была предложена в 1964 году Dotter и Judkins (58). Однако их методика лечения периферических сосудистых стенозов не получила широкого применения вследствие частого возникновения локальной травмы и кровотечения. Пионером современной эры интервенционной кардиологии стал Andreas Gruentzig, разработавший двухпросветный баллонный катетер. В сентябре 1977 года в Цюрихе Gruentzig выполнил первую чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) у человека, успешно дилатировав проксимальный отдел левой передней нисходящей коронарной артерии у 37-летнего пациента со стенокардией (59). Повторная коронарная ангиография, выполненная через 10 и 20 лет после процедуры, выявила сохраняющуюся проходимость сосуда.

После первого выполнения процедуры в 1977 году опыт инвазивных кардиологов позволил расширить группу пациентов, которым стало возможно выполнять ЧТКА, включая пациентов со стабильным многососудистым поражением и острыми коронарными синдромами. Идеальные кандидаты на ЧТКА оригинально описыва-

лись как пациенты со стабильной стенокардией, вызванной атеросклеротическим поражением одной коронарной артерии при отсутствии сложных ангиографических характеристик. У таких пациентов частота успешного выполнения процедуры превышала 97% даже до широкого использования внутрикоронарных стентов, и процедуры ЧТКА ассоциировались с низким риском развития ранних осложнений, таких как инфаркт миокарда или смерть. Риск выполнения процедуры ЧТКА возрастал при наличии таких клинических параметров, как пожилой возраст, анамнез застойной сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка, а также сложных особенностей атеросклеротического повреждения, включая кальцификацию, наличие тромба, эксцентричную морфологию и локализацию бляшки в устье артерии. Опытные врачи в катетеризационных лабораториях с большим потоком больных имеют более низкую частоту развития осложнений, по сравнению с медицинскими центрами с незначительным потоком больных.

Ранние осложнения ЧТКА чаще всего являются результатом внезапного закрытия сосуда, которое определяется как внезапная окклюзия целевого сосуда во время или вскоре после процедуры реваскуляризации. Частота развития этого осложнения колеблется в диапазоне от 1 до 2%. До введения в практику внутрикоронарных стентов патофизиология этого осложнения обычно включала локальное расслоение сосуда с обструкцией отслоившимися лоскутами, сопровождающееся образованием тромба вследствие активации тромбоцитов на фоне оголения субэндотелиальных компонентов сосудистой стенки. В настоящее время стентирование позволило достичь широкой проходимости просвета артерии, поскольку стент «заклеивает» отслоенные лоскуты. Подострый тромбоз стента заменил внезапное закрытие сосуда в роли «пугала» внутрикоронарного вмешательства. К счастью, данное осложнение встречается довольно редко. Факторы риска возникновения этого осложнения включают установление множественных стентов, неполный контакт стента с артериальной стенкой, неполное расправление распорок стента и остаточный стеноз внутри стента. Недавно к числу возможных этиологических факторов тромбоза стента также отнесена резистентность к антитромбоцитарным эффектам клопидогреля и/или аспирина. Клинические последствия такого события могут привести к острому инфаркту миокарда, необходимости выполнения urgentной хирургической реваскуляризации или даже смерти. Использование тииенопиридиновых препаратов, антагонистов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и внутрикоронарных стентов позволило существенно снизить частоту и нежелательные последствия острого закрытия коронарного сосуда (60, 61), а также выполнять ЧТКА пациентам с более сложными стенозами и многососудистым заболеванием. Установление оголенного металлического внутрикоронарного стента должно обязательно сопровождаться, как минимум, 4-недельным курсом клопидогреля и продолжительным применением аспирина для предупреждения возникновения подострого тромбоза стента. Клинические исследования элютинг-стентов сопровождались обязательным применением (62–64) клопидогреля в течение 3–6 месяцев. Недавнее исследование клопидогреля у пациентов, которым выполняли лишь баллонную ангиопластику или имплантацию оголенного металлического стента, свидетельствует о том, что польза от применения препарата продолжает накапливаться, когда клопидогрель применяют на протяжении, по крайней мере, первого года после стентирования (65). Сейчас появляются сообщения о поздних тромбозах элютинг-стентов, даже после первого года. Очевидно, эти события связаны с прекращением антитромбоцитарной терапии (66, 67).

Принципиальным ограничением ЧТКА является рестеноз, который выявляют у 30–40% пациентов в течение 6 месяцев после процедуры (68). Наиболее рас-

пространенным клиническим проявлением рестеноза является возобновление симптомов стабильной стенокардии. Инфаркт миокарда редко бывает начальным проявлением рестеноза. Патогенез рестеноза в ответ на механическое повреждение, индуцированное ангиопластикой, до конца не понятен и, вероятно, связан со многими факторами. Была проведена оценка многих фармакологических средств из различных классов относительно возможности предупреждения рестеноза, включая антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, БКК и антипролиферативные препараты. Недавнее введение в клиническую практику элютинг-стентов с сиролимусом и паклитакселом снизило частоту возникновения рестеноза внутри стента при дискретных повреждениях до менее 8%, а частоту реваскуляризации целевого сосуда — до менее 5% у пациентов, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство на стенозирующей бляшке в пределах одного сосуда. Хотя частота развития рестенозов снижена при применении элютинг-стентов, они все же чаще возникают у пациентов с диабетом и при вмешательствах на небольших сосудах (62, 63).

На протяжении последних лет были разработаны методы, дополняющие ангиопластику, чтобы помочь выполнять вмешательства при стенозах со сложными характеристиками. В результате все более частого использования этих новых методик термин *чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика* постепенно заменяется более точным термином *чрескожное коронарное вмешательство* (ЧКВ). При направленной коронарной атерэктомии применяется лезвие, находящееся в пределах баллонного катетера. Раздувание баллона приводит к контакту лезвия с выступающими частями бляшки; лезвие срезает выступающие части бляшки и форсирует движение обломков внутрь вместилища лезвия, в результате чего просвет артерии открывается шире. Оценка этой методики по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой не показала убедительного улучшения показателя частоты рестенозов через 6 месяцев. Кроме этого, использование направленной атерэктомии ассоциировалось с повышенной частотой развития инфаркта миокарда без зубца Q, связанного с вмешательством (69, 70). При ротационной атерэктомии (Rotablator®) используется вращающийся конус, содержащий алмазные опилки, на конце катетера, который способен сдирать ригидные или кальцифицированные бляшки. Обсервационные данные свидетельствуют, что ротационная атерэктомия полезна при вмешательствах на сложных вариантах стенозов, не подходящих для самой лишь баллонной ангиопластики. В рандомизированном исследовании непосредственное сравнение этого метода со стандартной баллонной ангиопластикой выявило более высокую частоту успеха ротационной атерэктомии при сложных стенозах, причем это не сопровождалось избытком околопроцедурных осложнений. Однако частота развития рестенозов через 6 месяцев была существенно выше в группе ротационной атерэктомии, по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой (71).

## АНГИОГЕНЕЗ

### ***Чрескожная трансмиокардиальная реваскуляризация***

Большое число пациентов с хронической ИБС и тяжелой стенокардией, сохраняющейся, несмотря на максимальную медикаментозную терапию, не являются кандидатами для проведения реваскуляризации, что связано с неподходящей анатомией коронарных артерий. До недавнего времени не было альтернативного метода паллиативного лечения таких пациентов. В ответ на такую необходимость были предложены разнообразные методы ангиогенной терапии.

Трансмиокардиальная реваскуляризация является инновационной процедурой, при которой в ишемизированном миокарде создаются множественные каналы шириной 1 мм. Мнения относительно механизма, с помощью которого миокардиальные каналы обеспечивают неоваскуляризацию, противоречивы. При создании этой методики предполагалось, что новые каналы будут обеспечивать перфузию миокарда непосредственно из полости левого желудочка, как это происходит в сердцах рептилий. Перспективы относительно механизма были получены на моделях животных, у которых каналы, созданные с помощью лазеров, сравнивались с каналами, созданными с помощью обычного сверла. После нескольких недель наблюдения в динамике гистологический вид каналов был идентичным и ни один из них не был проходимым. Однако все прежние каналы в определенной степени были окружены фиброзом и неоваскуляризацией (72). Таким образом, созданные лазером каналы не являются сами по себе новыми сосудами, но их создание стимулирует выделение химических сигналов, приводящих к росту новых сосудов. Кроме этого, неоваскуляризация может зависеть не от лазерной терапии *per se*, а скорее от неспецифической заживляющей реакции в ответ на повреждение. Осложнения при этой методике возникают редко, однако они могут иметь серьезные последствия. Они включают фибрилляцию желудочков, перикардиальную тампонаду, перфорацию больших артерий, а также повреждение сухожильных хорд или сетки Пуркинье. При хирургическом подходе каналы создаются с помощью карбон-диоксидного (CO<sub>2</sub>) лазера с эпикардиальной поверхности в направлении внутрь. Несколько исследований, которые не были ни рандомизированными, ни ослепленными, свидетельствуют об улучшении времени выполнения нагрузки на тредмиле, а при оценке субъективных параметров сообщалось об уменьшении стенокардии (73). При катетерном подходе создаются кондуиты из полости левого желудочка в миокард. Вследствие этого отпадает необходимость в проведении общей анестезии и торакотомии. Однако одно из двух рандомизированных ослепленных исследований не подтвердило эффективность такого подхода, тогда как другое имело двусмысленные результаты (74, 75).

### **Связанная с генами терапия**

Прогресс в области молекулярной биологии и рекомбинантной генетической технологии открыл путь для новых стратегий лечения хронической ИБС (см. также раздел 42). Целью генной терапии при сосудистой ишемии является стимулирование роста новых кровеносных сосудов у индивидов с поздней стадией ИБС, не подлежащей реконструктивным вмешательствам. Разработка высокопродуктивных генных трансферных методик позволила вводить известные ангиогенные факторы в ишемизированные ткани. В качестве методов доставки использовались различные молекулярные пакеты или «векторы». Диапазон таких методов может колебаться от простой оголенной плазмидной ДНК, кодирующей желательный протеин, до сложных вирусных частиц, содержащих части ядерного материала. Более недавние попытки были направлены на применение «мастерных генов», таких как фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1 — hypoxia inducible factor), который регулирует большую семью генов, облегчающих приспособление тканей к гипоксии и ишемии, а также на трансплантацию стволовых клеток или их стимуляцию (76-78).

В настоящее время двумя наиболее широко изученными ангиогенными факторами роста в контексте тканевой ишемии являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — vascular endothelial growth factor) и фактор роста фибробластов (FGF — fibroblast growth factor). Фактор VEGF-1 имеет четыре подтипа, являющихся альтернативными продуктами сплайсинга и образованных из одного и того

же гена. Эти протеины секретируются гладкомышечными клетками и тромбоцитами и имеют высокоаффинные места связывания на поверхности эндотелиальных клеток. Фактор VEGF стимулирует проницаемость сосудов и миграцию эндотелиальных клеток, а также ускоряет процесс эндотелиализации (79). Факторы роста фибробластов принадлежат к семейству, состоящему из около 20 протеинов. Известно, что FGF-1 и FGF-2 стимулируют пролиферацию трех принципиальных типов сосудистых клеток: фибробластов, эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток (80).

В настоящее время существуют предварительные доказательства того, что внутримышечный трансфер гена VEGF у человека может вызвать экспрессию протеина VEGF, но также может приводить к ангиогенезу. Оголенная плазмидная ДНК, кодирующая изоформу VEGF, вводилась в мышцы 10 конечностей с ишемией 9 пациентов. Развитие новых коллатеральных сосудов было продемонстрировано ангиографически в 7 конечностях. Течение ишемических язв существенно улучшилось в 4 из 7 конечностей, а у 3 пациентов удалось спасти конечности, рекомендованные к ампутации ниже уровня колена (81). Дальнейшие обещающие данные были получены в рандомизированном, контролируемом исследовании генетически созданного фактора роста фибробластов (FGF-1) у пациентов с ИБС. Во время выполнения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) после вшивания анастомозов пациенты получали инъекцию активного или денатурированного протеина FGF-1 вблизи от дистальных анастомозов левой передней нисходящей артерии. Через 3 месяца коронарография выявила наличие капиллярных сеток, происходящих из левой передней нисходящей артерии, у всех 20 пациентов, получивших активное вещество, по сравнению с нулевым ангиогенезом в группе контроля (82). Небольшое пилотное исследование базисного фактора FGF-2, который переносился аденовирусным вектором и назначался через интракоронарный путь пациентам с ИБС и скинтиграфическими доказательствами ишемии миокарда, выявило несущественную тенденцию в сторону снижения количественных показателей размера ишемического дефекта (83). Два крупных исследования этого метода лечения у пациентов с ишемией, индуцированной нагрузкой, были преждевременно прекращены вследствие их бесполезности.

Сейчас проводятся исследования использования интрамиокардиального трансфера гена с помощью катетера. Эта крайне интересная и революционная технология имеет большие перспективы. Она может оказать влияние на лечение сердечно-сосудистых заболеваний в новом тысячелетии.

## **АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ**

АКШ стало очень эффективной хирургической процедурой для облегчения симптомов стенокардии с того момента, когда эта операция впервые была выполнена в качестве «спасительной» методики доктором Michael DeBakey (84) и в дальнейшем усовершенствована доктором Rene Favoloro (85, 86). С помощью этой операции можно облегчить симптомы ишемии у более 85% пациентов (87). Хотя начальная стоимость операции высока по сравнению с другими стратегиями, особенно ЧКВ, в отдельных случаях стоимость лечения сопоставима, если учесть необходимость проведения повторных ЧКВ и длительного интенсивного медикаментозного лечения после ЧКВ.

Модификации этой операции, внедренные в последние 30 лет, обеспечили высокую частоту достижения успеха у более сложных пациентов. Использование внутренней грудной артерии (левой внутренней маммарной артерии) для шунтирования левой передней нисходящей (межжелудочковой) артерии имеет преимущества над

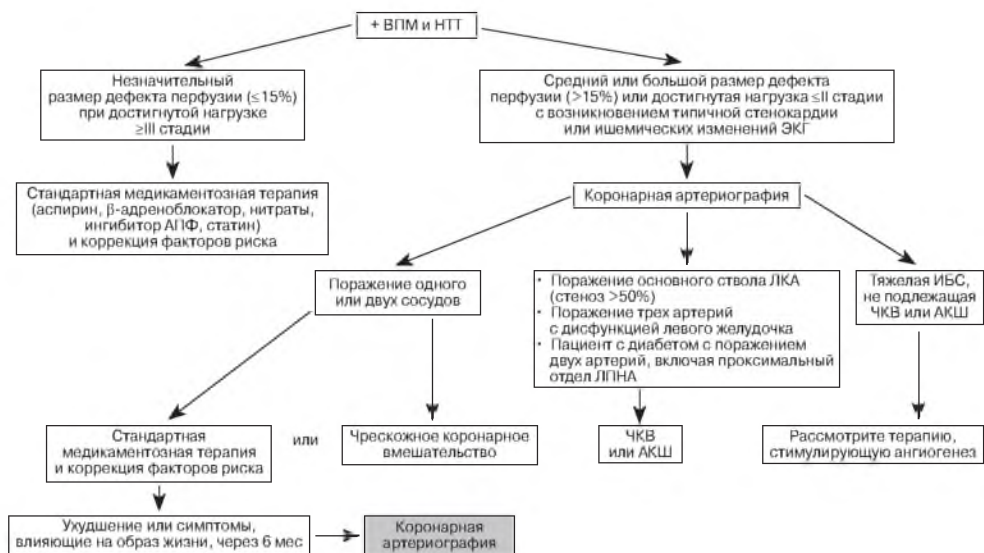
использованием венозных шунтов (полученных из подкожных вен). Частота проходимости этого артериального шунта через 10 лет составляет примерно 90% по сравнению с 30% для венозных шунтов (88). Существуют доказательства относительно того, что использование двух артериальных шунтов, а не одного, может приводить у отдельных пациентов к улучшению отдаленного состояния симптомов (89). В данный момент не известно, оказывает ли положительный эффект на показатели смертности использование двух, а не одного артериального шунта. Использование второго артериального шунта (в дополнение к внутренней грудной артерии) в теперешней клинической практике, когда сразу после АКШ применяется длительная терапия аспирином и липидоснижающая терапия, является менее важным, особенно у пациентов старшего возраста.

Частота развития периоперационных осложнений связана с количеством пораженных артерий, дисфункцией левого желудочка и сопутствующими заболеваниями. В целом, совокупная частота периоперационной смертности и инфаркта миокарда приближается к 5%. Повторные операции всегда ассоциируются с более высокой частотой развития осложнений.

### ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ О ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТА

Целью эффективного лечения стабильной стенокардии является достижение облегчения симптомов и улучшение отдаленного выживания. Принятие решения о ведении пациента должно базироваться на прогностической информации, полученной из соответствующего диагностического теста. Решение о назначении медикаментозной терапии и/или выполнении реваскуляризации должно приниматься после рассмотрения и сравнения эффективности возможных стратегий лечения. Однако нужно подчеркнуть, что всех пациентов нужно поощрять к изменениям образа жизни, таким как прекращение курения и переход на низкохолестериновую диету, что позволит улучшить прогноз.

Алгоритм ведения пациента, основанный на современных данных, представлен на рисунке 3. Как уже упоминалось ранее, среди диагностических тестов наиболее полную и объективную прогностическую информацию относительно риска сердечной смерти или инфаркта миокарда обеспечивает визуализация перфузии миокарда (14, 15). Предиктивное значение этого теста усиливается при использовании компьютерной количественной оценки размера ишемического дефекта. Было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией, имеющих незначительные дефекты перфузии (<15%), риск сердечной смерти или инфаркта миокарда низкий (<1% в год) (14, 15). Пациенты, способные достичь  $\geq 10$  MET (стадия III, протокол по Брюсу) при выполнении нагрузочного тредмил-теста, имеют прогноз при медикаментозном лечении настолько же хороший, как и после выполнения реваскуляризации, и у них низкий риск возникновения сердечных событий (90). У таких пациентов разумным начальным подходом является «стандартная медикаментозная терапия». Она состоит из аспирина,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов краткого действия и липидоснижающей терапии, если уровень холестерина ЛПНП превышает 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) после модификации диеты. Такой подход поддерживается данными рандомизированных исследований. В исследовании ACME с участием пациентов со стабильной стенокардией у 48% пациентов со стабильной стенокардией, получавших медикаментозное лечение, через 6 месяцев симптомов не наблюдали (91). В исследовании RITA-II более 1000 пациентов со стабильной стенокардией были рандомизированы для медикаментозной терапии или коронарной ангиопластики.



**Рис. 3.** Стратегия ведения пациента, основанная на результатах диагностического теста. ВПМ — визуализация перфузии миокарда; НТТ — нагрузочный тредмил-тест; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЛКА — левая коронарная артерия; ЛПНА — левая передняя нисходящая артерия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование.

После наблюдения в динамике продолжительностью 2,7 года интервенционное лечение (преимущественно баллонная ангиопластика без внутрикоронарного стентирования) не имело преимуществ относительно частоты смерти или инфаркта миокарда (92). Подобные данные регистра CASS не выявили различий смертности через 10 лет в группах медикаментозной терапии или АКШ при одно- или двухсосудистом поражении коронарных артерий (за исключением проксимального отдела левой передней нисходящей артерии) у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (93).

Хотя результаты диагностических тестов, свидетельствующие о низком риске у пациента, предполагают назначение медикаментозной терапии, нет сомнений, что чрескожные вмешательства и АКШ являются эффективными методами облегчения симптомов стенокардии, сохраняющихся, несмотря на адекватную медикаментозную терапию. Поэтому пациенты, у которых стабильная стенокардия влияет на образ жизни и симптомы которой сохраняются после 6 месяцев агрессивной медикаментозной терапии, должны направляться на коронарную ангиографию с целью выполнения реваскуляризации. Интерпретация многих исследований эффективности ЧКВ ограничена, поскольку они проводились до широкого внедрения элютинг-стентов и агрессивной липидоснижающей терапии. В настоящее время выполняется, как минимум, одно крупное исследование (BARI 2D), в котором оценивается влияние современных методов реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией на смертность у пациентов с диабетом и ишемией миокарда средней степени риска, выявленной с помощью функциональных тестов (94).

Коронарная ангиография должна выполняться у пациентов со средним или выраженным размером дефекта перфузии (>15%) или низкой толерантностью к нагрузке при тредмил-тесте (<5 MET). Частота сердечных событий в этих группах составляет от 3 до 4% в год (15). После определения тяжести и распространенности поражения



коронарных артерий и целесообразности реваскуляризации принимается решение о выполнении ЧКВ или АКШ. Регистр исследования CASS четко показал, что у пациентов с поражением трех коронарных артерий или основного ствола левой коронарной артерии (стеноз более 50%) выживание при выполнении АКШ выше (93). Практически бесспорно, что симптомный пациент с существенным поражением основного ствола левой коронарной артерии должен сразу направляться на АКШ. С другой стороны, ЧКВ доказали свою эффективность в облегчении симптомов стенокардии у подавляющего большинства пациентов, имеющих поражение одной коронарной артерии, и, таким образом, они позволяют избежать у них серьезного хирургического вмешательства. Серую зону представляют собой пациенты, имеющие поражение двух или трех сосудов, анатомия которых может способствовать выполнению либо АКШ, либо чрескожной реваскуляризации.

На сегодня чрескожная реваскуляризация с АКШ у пациентов со стабильной стенокардией сравнивалась в пяти крупных исследованиях (95–99). Результаты этих исследований однотипны и постоянно выявляли подобные риски смерти и нефатального инфаркта миокарда при наблюдении в динамике продолжительностью до 7 лет. Однако в ветвях, посвященных чрескожной реваскуляризации, была выявлена повышенная частота выполнения повторных процедур реваскуляризации. В исследовании BARI, самом крупном из этих исследований, частота повторных реваскуляризаций после АКШ составила 8%, по сравнению с 54% после коронарной ангиопластики (99). Из этого исследования также был сделан четкий вывод о том, что подгруппа пациентов с диабетом, требующих медикаментозного снижения глюкозы, имела существенно большую пользу от АКШ, чем от ангиопластики. В исследовании ARTS пациенты с диабетом и многососудистым поражением имели более низкие показатели смертности через 1 год после выполнения АКШ, по сравнению с ЧКВ, хотя отличия не были статистически значимыми (100). Также в исследовании SOS (The Stent or Surgery — Стент или хирургия) у пациентов с диабетом количество повторных процедур реваскуляризации, когда они подвергались АКШ, было меньше, чем при проведении ЧКВ с установлением стента (101). Хотя эти данные могут обеспечить общие рекомендации, принятие решения относительно метода выполнения реваскуляризации все же должно быть индивидуализированным с учетом сопутствующей патологии и предпочтений пациента. Также нужно помнить, что техника чрескожной реваскуляризации существенно улучшилась с момента выполнения этих исследований. Применение внутрикоронарных элутинг-стентов снизило частоту рестенозов в клинических исследованиях с 40 до менее 5% (62, 63) и позволило намного более агрессивно использовать ангиопластику при многососудистом поражении. Применение во время чрескожных коронарных вмешательств антагонистов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb-IIIa снизило околопроцедурную частоту развития инфаркта и ассоциировалось со снижением отдаленной смертности, по сравнению с самой лишь баллонной ангиопластикой (61, 102, 103). В настоящее время проводятся клинические исследования, в которых сравниваются ЧКВ с применением элутинг-стентов с АКШ. У пациентов с тяжелым заболеванием, при котором невозможно выполнение реваскуляризации, должна рассматриваться одна из новых стратегий лечения, включая связанную с генами терапию или трансмиокардиальную реваскуляризацию.

## ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics and The United States Bureau of the Census. Health, United States 1993, p. 31.
- Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults—United States, 1999–2000. *MMWR* 2003;52:833–837.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–466.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–844.
- Wang L, Fan C, Topol SE, et al. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 2003;302:1578–1581.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87–98.
- Kaul S, Boucher CA, Newell JB, et al. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:527.
- Gibbons RJ, Fyke FE, Clements IP, et al. Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise radionuclide angiography. *J Am Coll Card* 1988;11:28.
- Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, et al. Exercise echocardiography versus Tl-201 single photon emission computerized tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1026–1031.
- Galbraith JE, Murphy ML, Desoyza N. Coronary angiogram interpretation: interobserver variability. *JAMA* 1981; 240:2053–2059.
- Grodin CM, Dydra I, Pastgernac A, et al. Discrepancies between cineangiographic and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974;49:703–709.
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 31996;34:1703–1708.
- Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:665–670.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998;97:535–543.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81–98.
- Topol EJ, Easton D, Harrington RA. BRAVO Trial Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399–406.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230–235.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650–1655.
- Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y12 receptor in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:333–338.
- Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340–345.
- Cannon CP, CAPRIE Investigators. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Am J Cardiol* 2002;90:760–762.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
- CURE Trial Investigators. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
- Abrams J, ed. Third North American conference on nitroglycerine therapy. *Am J Cardiol* 1992;70:1B–103B.
- Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: ACC/AHA Expert Consensus Document. *Circulation* 1999;99:168–177.
- Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1855–1860.
- The BHAT Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. The Beta-blocker Heart Attack Trial. *JAMA* 1982;247:1707–1714.
- The MIAMI trial research group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199–211.
- The ISIS-1 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;ii:57–66.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107–1114.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–745.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949–1954.
- The MDPIT Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–392.
- The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779–785.
- The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
- The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Research Study Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
- The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
- ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE-IT). *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Pro-

- gram Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
44. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998;97:1029–1036.
  45. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 2004;93:307–312.
  46. McKenney JM, McCormick LS, Weiss S, et al. A randomized trial of the effects of atorvastatin and niacin in patients with combined hyperlipidemia or isolated hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1998;104:137–143.
  47. WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women—principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
  48. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–613.
  49. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
  50. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062–1071.
  51. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016–1037.
  52. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756.
  53. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145–1149.
  54. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on symptoms, progression, and prognosis in angina pectoris. *Heart* 1998;79:454–458.
  55. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781–786.
  56. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
  57. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
  58. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654–670.
  59. King SB III. Angioplasty from bench to bedside to bench. *Circulation* 1996;93:1621–1629.
  60. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
  61. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87–92.
  62. The SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–1323.
  63. Colombo A, Drzewiecki J, Banning J, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788–794.
  64. RAVEL Study Group. Randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–1780.
  65. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
  66. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–2130.
  67. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519–1521.
  68. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. *Circulation* 1993;88:1310.
  69. Elliott JM, Berdan LG, Holmes DR, et al. One-year follow-up in the coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial (CAVEAT I). *Circulation* 1995;91:2158.
  70. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the balloon versus optimal atherectomy trial. *Circulation* 1998;97:322–331.
  71. Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation* 1997;96:91–98.
  72. Malekan R, Reynolds C, Narula N, et al. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization: a nonspecific response to injury. *Circulation* 1998;98:II-62–II-66.
  73. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:645–654.
  74. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, et al. RA prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1581–1587.
  75. Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, et al. Usefulness and safety of percutaneous myocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;93:1086–1091.
  76. Semenza GL, Agani F, Iyer N, et al. Hypoxia-inducible factor 1: from molecular biology to cardiopulmonary physiology. *Chest* 1998;114:40S–45S.
  77. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. [see comment]. *N Engl J Med* 2000;342:626–633.
  78. Shyu KG, Wang MT, Wang BW, et al. Intramyocardial injection of naked DNA encoding HIF-1alpha/VP16 hybrid to enhance angiogenesis in an acute myocardial infarction model in the rat. *Cardiovasc Res* 2002;54:576–583.
  79. Isner JM. Vascular endothelial growth factor: gene therapy and therapeutic angiogenesis. *Am J Cardiol* 1998;10A:63S–64S.
  80. Goncalves LM. Fibroblast growth factor-mediated angiogenesis for the treatment of ischemia. Lessons learned from experimental models and early human experience. *Rev Port Cardiol* 1998;2S:11–20.
  81. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al. Constitutive expression of pHVEGF after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998;97:1114–1123.
  82. Schumacher B, Pecher P, von Specht, et al. Induction of neo-angiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors. *Circulation* 1998;97:645–650.
  83. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al. Angiogene GENE Therapy (AGENT-2) Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1339–1347.
  84. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME, et al. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792–794.
  85. Favaloro RG. Bilateral internal mammary artery implants: operative technique: a preliminary report. *Cleve Clin Q* 1967;34:61–66.

86. Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1998;98:466–478.
87. Cameron AAC, Davis KB, Rogers WJ, et al. Recurrence of angina after coronary bypass surgery. Predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:895–899.
88. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990;82(Suppl IV):237–242.
89. Borger MA, Cohen G, Buth KJ, et al. Multiple arterial grafts. Radial versus right internal thoracic arteries. *Circulation* 1998;98:II-7–II-14.
90. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, et al. Exercise standards: a statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1995;91:580–615.
91. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. Angioplasty compared to medicine. *N Engl J Med* 1992;326:10–16.
92. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461–468.
93. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.
94. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003;107:636–642.
95. RITA Trialists. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573–580.
96. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037–1043.
97. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1178–1184.
98. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044–1050.
99. The BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multi-vessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217–225.
100. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:553–558.
101. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965–970.
102. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:651–655.
103. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–234.
- O'Toole L, Grech ED. Chronic stable angina: treatment options. *BMJ* 2003;326:1185–1188.
- Solomon AJ, Gersh BJ. Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials. *Ann Intern Med* 128: 216–223.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АДФ	— аденозиндифосфат
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
ББК	— блокаторы кальциевых каналов
ВПМ	— визуализация перфузии миокарда
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МЕТ	— метаболические эквиваленты
НТТ	— нагрузочный тредмил-тест
СРБ	— С-реактивный белок
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЧТКА	— чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	— электрокардиограмма
4S	— The Scandinavian Simvastatin Survival Study; Скандинавское исследование влияния симвастатина на выживание
АСМЕ	— The Angioplasty Compared to Medicine; Ангиопластика по сравнению с медикаментозным лечением
AFCAPS/TEXCAPS	— The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Trial; Исследование профилактики коронарного атеросклероза в воздушных силах / Техас
ASCOT	— The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; Англо-Скандинавское исследование сердечных исходов
BARI	— The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; Исследование реваскуляризации с помощью АКШ и ангиопластики
ARTS	— The Arterial Revascularization Therapy Study; Исследование артериальной реваскуляризации
CAPRIE	— The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; Клопидогрель по сравнению с аспирином у пациентов, имеющих риск ишемических событий
CARE	— The Cholesterol and Recurrent Events; Холестерин и повторные события
CASS	— The Coronary Artery Surgery Study; Исследование хирургического вмешательства на коронарных артериях
CHAOS	— The Cambridge Heart Anti-Oxidant Study; Кембриджское исследование антиоксидантов при заболеваниях сердца
FGF	— fibroblast growth factor; фактор роста фибробластов
GISSI	— The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico; Итальянская группа по изучению профилактики инфаркта миокарда
HERS	— The Heart Estrogen/Progestin Replacement Study; Исследование заместительной терапии эстрогенами/прогестинами при заболеваниях сердца
HIF-1	— hypoxia inducible factor; фактор, индуцируемый гипоксией
HOPE	— Heart Outcome Prevention Evaluation; Оценка профилактики сердечных исходов
HPS	— The Heart Protection Study; Исследование защиты сердца
NCEP	— National Cholesterol Education Program; Национальная образовательная программа по холестерину

- NO — оксид азота
- PROVE-IT — The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy;  
Оценка правастатина или аторвастатина и противоионфекционная терапия
- RITA-II — The Second Randomized Intervention Treatment of Angina trial; Второе  
рандомизированное исследование методов лечения при стенокардии
- SPECT — single photon emission computed tomography;  
однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- TXA<sub>2</sub> — тромбоксан A<sub>2</sub>
- VEGF — vascular endothelial growth factor;  
сосудистый эндотелиальный фактор роста
- WHI — The Women's Health Initiative; Инициатива здоровья женщин

---

## Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без элевации сегмента ST (острые коронарные синдромы)

---

Satya Reddy Atmakuri, MD  
и Neal S. Kleiman, MD

### ВВЕДЕНИЕ

В США ежегодно примерно 8 млн пациентов обращаются в отделения неотложной помощи с симптомами острой боли в грудной клетке. Из них у 2 млн выявляют сердечную причину, приводящую к госпитализации. Менее чем у 10% из этих пациентов на электрокардиограмме (ЭКГ) имеется элевация сегмента ST (1). Поскольку диагностическая чувствительность и специфичность ЭКГ при таких обстоятельствах являются низкими, существует острая необходимость в эффективной стратификации в отделениях неотложной помощи. Спектр «острые коронарные синдромы» включает в виде клинических проявлений нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без элевации сегмента ST. Эти синдромы обычно отличают ретроспективно на основании биохимических маркеров, и поэтому начальные стратегии лечения идентичны. Диагноз *первичная* нестабильная стенокардия исключает внешние факторы, которые могут обострять симптомы коронарной ишемии, в частности тяжелую анемию, тиреотоксикоз и тахикардию.

Диагнозу нестабильной стенокардии отвечают четыре клинических сценария (табл. 1). Пациенты с острым возникновением боли в грудной клетке представляют собой гетерогенную популяцию. При подходе к лечению нужно учитывать тяжесть симптомов, обстоятельства, при которых они возникают, а также индикаторы риска таких событий, как смерть или инфаркт миокарда. Классификация нестабильной стенокардии по Браунвальду (2) подытоживает эти важные аспекты и помогает провести раннюю стратификацию пациентов с более высоким риском нежелательных клинических исходов (табл. 2). Клинические черты, которые нужно безотлагательно проанализировать, впервые оценивая пациента, включают наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), депрессии сегмента ST, состояние гемодинамики, а также признаки застойной сердечной недостаточности. Для определения риска разработаны различные системы подсчета (3–5). Они основывались на клинических характеристиках пациентов, вовлеченных в большие клинические исследования острых коронарных синдромов. Цель состояла в быстрой оценке прогноза пациента и назначении ему одного из многих лечебных подходов, базируясь на соотношении риска и пользы (табл. 3 и 4, рис. 1 и 2).

Термин «нестабильная стенокардия» сегодня теряет свою популярность. Его заменяют термином «острый коронарный синдром без элевации сегмента ST» или более простым — «острый коронарный синдром». Разработка этой новой нозологии была обусловлена тремя причинами. Во-первых, синдромы, вызывающие и не вызывающие элевацию сегмента ST, имеют общую патофизиологию, а именно воспалительные изменения в сосудах, которые приводят к разрыву до этого стабильной

**Таблица 1**  
**Клинические проявления нестабильной стенокардии**

1. Стенокардия покоя
2. Впервые возникшая стенокардия III или IV класса по классификации Канадского кардиоваскулярного общества в пределах 4 недель от начала симптомов
3. Увеличение частоты или интенсивности до этого стабильной стенокардии (до III или IV класса по классификации Канадского кардиоваскулярного общества)
4. Стенокардия в пределах 6 недель от начала острого инфаркта миокарда

**Таблица 2**  
**Классификация нестабильной стенокардии по Браунвальду**

<b>Тяжесть</b>	
<b>Класс I</b>	Впервые возникшая, тяжелая или прогрессирующая стенокардия Пациенты со стенокардией длительностью менее 2 месяцев, тяжелой или возникающей три или больше раз в день, или стенокардией, которая несомненно возникает чаще и провоцируется несомненно меньшим уровнем нагрузки; отсутствие боли в покое за последние 2 месяца
<b>Класс II</b>	Стенокардия в покое; подострая Пациенты с одним или больше эпизодов стенокардии покоя на протяжении 3 предшествующих месяцев, но не в пределах предшествующих 48 ч
<b>Класс III</b>	Стенокардия в покое; острая Пациенты с одним или больше эпизодов стенокардии покоя в пределах предшествующих 48 ч
<b>Клинические обстоятельства</b>	
<b>Класс A</b>	Вторичная нестабильная стенокардия Четко идентифицированное состояние, не имеющее отношения к коронарному сосудистому руслу, сделавшее ишемию миокарда более интенсивной, например анемия, инфекция, лихорадка, гипотензия, тахикардия, тиреотоксикоз, гипоксемия, вторично к дыхательной недостаточности
<b>Класс B</b>	Первичная нестабильная стенокардия
<b>Класс C</b>	Постинфарктная нестабильная стенокардия (в пределах 2 недель после документированного инфаркта миокарда)
<b>Интенсивность лечения</b>	
1. Отсутствие лечения или минимальное лечение	
2. Возникает при наличии стандартной терапии хронической стабильной стенокардии (обычные дозы пероральных β-блокаторов, нитратов или антагонистов кальция)	
3. Возникает, несмотря на максимально переносимые дозы всех трех категорий пероральной терапии, включая нитроглицерин	

Адаптировано из источника 2.

**Таблица 3**  
**Баллы риска по TIMI**

<i>Факторы системы подсчета риска по TIMI</i>	<i>Балл TIMI</i>
Возраст	1
По меньшей мере 3 фактора риска ИБС	1
Отклонение сегмента ST	1
Более чем 2 события, связанные со стенокардией, за последние 24 ч	1
Наличие коронарного стеноза в анамнезе > 50%	1
Использование аспирина в течение последних 7 дней	1
Повышение в сыворотке сердечных маркеров	1

Адаптировано из источника 3.

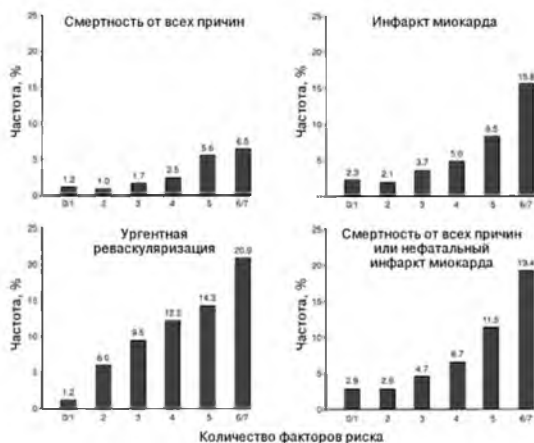
атеросклеротической бляшки и последующему тромбозу. Вторая причина принятия новой терминологии отражает разработку более чувствительных маркеров некроза миокарда. У пациентов с небольшими объемами некроза миокарда, а также таковых с недавними, но не острыми эпизодами некроза, раньше классифицированных как



**Таблица 4**  
**Баллы риска в исследовании PURSUIT**

Переменные риска PURSUIT		Смертность через 30 дней (нестабильная стенокардия/ ИМ без элевации сегмента ST)	Смертность/ИМ на 30-й день (нестабильная стенокардия/ ИМ без элевации сегмента ST)
Возраст	50	0	8/11
	60	2/3	9/12
	70	4/6	11/13
	80	6/9	12/14
Пол	Мужской	1	1
	Женский	0	0
Наихудший функциональный класс стенокардии за последние 6 недель	Класс I–II		
	0	0	
	Класс III–IV	2	2
ЧСС	80	0	0
	100	1/2	0
	120	2/5	0
			0
Систолическое АД	120	0	0
	100	1	0
	80	2	0
Сердечная недостаточность	Да	3	2
	Нет	0	0
Депрессия сегмента ST	Да	3	1
	Нет	0	0

ИМ — инфаркт миокарда; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление. (Адаптировано из источника 4.)



**Рис. 1.** Стратификация риска в баллах TIMI и связь с клиническими событиями на 14-й день заболевания (данные исследования TIMI 11B). (Адаптировано из источника 3.)



**Рис. 2.** Конверсия балла риска по PURSUIT в вероятность возникновения клинических событий в исследовании PURSUIT. Адаптировано из Voergma и соавт. Предикторы клинических исходов у пациентов с острыми коронарными синдромами без устойчивой элевации сегмента ST. Результаты международного исследования с участием 9461 пациента: см. источник 4.

имевших нестабильную стенокардию, сегодня диагностируют инфаркт миокарда. При этом используется современная классификационная схема, предложенная в объединенных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов (6). И в третьих, эффективные методы лечения не отличаются у пациентов, имеющих биохимические указания на некроз и без таковых. Как правило, их отличают в соответствии со степенью риска и наличием либо отсутствием элевации сегмента ST на ЭКГ.

Большинство пациентов, поступивших в стационар с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST, имеют множественные бляшки в коронарных артериях (7). Однако в большей части исследований примерно у 20% пациентов с подозреваемым острым коронарным синдромом при выполнении коронарографии выявляют коронарные артерии с минимальной обструкцией или вообще нормальные артерии. Эта пропорция несколько ниже в исследованиях, использующих более жесткие критерии включения. Ишемия миокарда чаще всего является следствием разрыва или эрозии бляшки в коронарной артерии (8). Бляшки, уязвимые к разрыву или эрозии, обычно относительно мягкие и изобилуют липидами, а также имеют большое количество внеклеточного матрикса и гладкомышечных клеток. После разрыва фиброзной шапки происходит активация тромбоцитов под влиянием локальных тромбогенных и воспалительных факторов, таких как липидные и воспалительные медиаторы, которые выделяют наполненные липидами макрофаги. Все это в результате приводит к тромбозу (9, 10). Финальным компонентом повреждения артерии является локальная вазоконстрикция, возникающая, вероятнее всего, в ответ на секрецию серотонина и тромбоксана  $A_2$ , происходящих из тромбоцитов.

При острых коронарных синдромах без элевации сегмента ST тромболитическая терапия оказалась неэффективной и потенциально вредной (11, 12). Лечение базируется, прежде всего, на антитромботических и антитромбоцитарных препаратах. Полезность большинства этих методов была систематизирована и опубликована в виде рекомендаций объединенным комитетом Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (13), а также комитетом Европейского общества кардиологов (14). В этом разделе приведен обзор диагностической полезности биохимических маркеров при острых коронарных синдромах без эле-

вазии сегмента ST, роли традиционных препаратов при начальном лечении, а также сведения о более новых антитромботических и антитромбоцитарных препаратах.

### **БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ**

Выявление среди обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на острую боль в грудной клетке пациентов с высоким риском последующих сердечных событий представляет проблему для любого клинициста. В последние годы разработаны новые и чувствительные биохимические маркеры повреждения миокарда в надежде обеспечить раннюю стратификацию риска.

Сердечный тропонин T и сердечный тропонин I являются структурными саркомерными протеинами, регулируемыми опосредованным через кальций сократительный процесс в сердечной мышце. Небольшое количество сердечного тропонина остается свободным в цитозоле кардиомиоцитов. При нормальных обстоятельствах тропонины T и I отсутствуют в циркулирующей крови. Таким образом, их выявление в сыворотке может представлять ранние признаки повреждения миокарда. Такая ситуация контрастирует с МВ фракцией креатинкиназы (КК-МВ), базальные уровни которой можно определить в плазме здоровых лиц. Поэтому тропонины сыворотки являются полезными маркерами целого диапазона ишемических повреждений миокарда — от минимальных степеней проницаемости миоцитов до выраженного некроза миокарда. Соотношение между периодами некроза клеток и высвобождения биомаркера установлено для креатинкиназы и ее изоферментов, но все еще остается противоречивым для тропонинов. Их уровень в крови может возрастать уже через 3 ч после начала симптомов, хотя общепринятым временным промежутком считается 6–12 ч. Нормальные или неопределяемые уровни тропонина не должны рассматриваться как исключающие наличие острого коронарного синдрома, если измерения выполнены в пределах первых 12 ч после начала стенокардии. Повышенные уровни тропонина T и тропонина I могут сохраняться и через 10 дней (15). Цель определения сердечных тропонинов в отделении неотложной помощи — помочь в ранней идентификации пациентов, обратившихся по поводу острого возникновения боли в грудной клетке, не имеющих элевации сегмента ST, но у которых могут быть тяжелая коронарная ишемия и поэтому повышенный риск нежелательных клинических исходов. Серийное определение сердечных тропонинов во многих случаях заменило креатинкиназу при диагностике инфаркта миокарда; в большинстве медицинских центров определяются оба эти маркера.

Многочисленные исследования действительно показали, что раннее повышение тропонина, определяемое в отделении неотложной помощи, обеспечивает независимую прогностическую ценность относительно нежелательных клинических исходов, таких как смерть, повторный инфаркт миокарда и необходимость в реваскуляризации у пациентов, поступивших с ишемической болью в грудной клетке в сочетании с элевацией сегмента ST или без таковой (16–20). Однако эти исследования выполнены у пациентов высокого риска, большинство из которых имели документированную ИБС и изменения ЭКГ при поступлении. Также следует отметить, что впоследствии уровень КК-МВ повысился у более чем 95% пациентов с развивающимся инфарктом миокарда (17). Поэтому, раннее выявление тропонина может быть маркером нежелательных сердечных событий. В то же время негативное предиктивное значение повышенного тропонина в первые 6 ч после начала симптомов остается под вопросом. Действительно, в исследовании, в котором оценивали более 10 000 пациентов, поступивших по поводу острого начала боли в грудной клетке, отбор пациентов

с вероятностью сердечных осложнений менее 1% можно было проводить на основании клинической характеристики ЭКГ при поступлении, описания дискомфорта в грудной клетке и состояния гемодинамики (21). В исследовании «The Diagnostic Marker Cooperative Study» («Кооперативное исследование диагностического маркера») оценивали чувствительность биохимических маркеров повреждения миокарда у 955 последовательных пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу боли в грудной клетке. Авторы этого исследования сделали вывод, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами были изоформы КК-МВ через 6 ч (91 и 89%), КК-МВ через 10 ч (96 и 98%), после чего следовал тропонин I через 18 ч (96 и 93%) (22).

В наибольшее проспективное исследование с определением ценности сердечного тропонина I включили более 1200 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу острой боли в грудной клетке. С самого начала определяли сердечный тропонин I и КК-МВ (21, 23). Эта популяция пациентов представляла собой ситуацию из «реальной жизни», когда имеется гетерогенная группа пациентов, независимо от ЭКГ при поступлении или анамнеза ИБС. Положительное предиктивное значение для сердечных событий, возникавших в пределах до 72 ч, для «раннего» положительного сердечного тропонина I ( $> 0,4$  нг/мл) у всех пациентов было 19% по сравнению с 22% для КК-МВ. Лишь у 8% пациентов, у которых исключали острый инфаркт миокарда, сердечный тропонин I имел положительное предиктивное значение для таких сердечных событий, как желудочковая аритмия, гемодинамический коллапс или необходимость полуургентной реваскуляризации. В подобном исследовании оценивали начальное определение тропонина, КК-МВ и регистрации ЭКГ при поступлении в отделение неотложной помощи. Лишь депрессия сегмента ST на исходной ЭКГ имела независимое прогностическое значение для предсказания сердечных событий на 30-й день у пациентов, обратившихся по поводу острой боли в грудной клетке, без элевации сегмента ST (23).

Мощным представляется отрицательное предиктивное значение серийного определения тропонина. У пациентов с отрицательными результатами теста риск серьезных сердечных событий очень низкий. В исследовании Hamm и соавт. отрицательный тропонин T и I в пределах 12 ч от начала боли в грудной клетке у пациентов без элевации сегмента ST ассоциировался с риском инфаркта миокарда или смерти через 30 дней соответственно в 1,1 и 0,03% случаев (23).

Предиктивная ценность определения тропонина позволяет предположить возможность осложнения сценария при рутинном неразборчивом проведении измерений, если отсутствие анамнестических данных и изменений ЭКГ указывает на несоответствие случая диагнозу острого коронарного синдрома. Патологические уровни тропонина могут выявляться при почечной недостаточности, раке, рабдомиолизе, тромбозомболии легочной артерии и злокачественной (ускоренной) гипертензии (22, 24-26). Анализ данных, полученных в исследовании «The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV» («Глобальное использование стратегий для открытия окклюзированных коронарных артерий IV»), показал, что серийные определения тропонина обеспечивают хорошую прогностическую информацию относительно сердечных событий у пациентов с почечной недостаточностью разной степени выраженности (27). Также наличие диагностических тестов тропонина I третьей генерации улучшило диагностическую специфичность этого анализа, особенно у пациентов с почечной либо сердечной недостаточностью. Вероятно, лучше всего использовать тропонин у пациентов с промежуточной вероятностью наличия острого коронарного синдрома и минимальными изменениями на ЭКГ. У пациентов с отрицательными анализами сердечного тропонина лечение можно проводить

более эффективным относительно затрат способом, учитывая низкую вероятность возникновения сердечного события. У них может быть оправданным вариант выписки домой, госпитализации в обычную палату (а не палату интенсивного наблюдения) или раннее выполнение стресс-теста.

В настоящее время проводится оценка прогностической ценности и других маркеров сыворотки крови. После гибели клетки миоглобин очень быстро высвобождается, но и быстро выводится из кровотока. Следовательно, уровни миоглобина повышаются и снижаются очень быстро после некроза клетки. Однако миоглобин также высвобождается после повреждения скелетных мышц поэтому его специфичность ограничена. С-реактивный протеин (СРБ) и интерлейкин-6 являются острофазовыми показателями, ассоциирующимися с наличием продолжающегося воспаления. Повышенные уровни СРБ коррелировали с нежелательными клиническими исходами на 14-й день у пациентов, поступавших в стационар с диагнозом острого коронарного синдрома (28). Быстрое снижение уровней СРБ отражает разрешение клинических симптомов, но устойчивое повышение до 15 дней ассоциируется с неблагоприятным исходом (29). Эти исследования являются серьезным свидетельством того, что воспаление — это ключевой фактор в патофизиологии нестабильной фазы стенокардии.

Протеин, связывающий жирные кислоты в сердце (H-FABP), является представителем большой семьи протеинов, выявленных в самых разнообразных тканях и вовлеченных во внутриклеточный транспорт липидов. H-FABP высвобождается в пределах 90 мин с момента повреждения миокардиальной сарколеммы. В настоящее время он исследуется как ранний маркер мионекроза (14).

В двух исследованиях оценивали роль измерения миелопероксидазы (лейкоцитарного фермента) у пациентов, поступавших в стационар по поводу боли в грудной клетке (30) и острых коронарных синдромов (31). Миелопероксидаза была независимым прогностическим маркером сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 30-й день и 6-й месяц.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) можно рутинно измерять в условиях отделения неотложной помощи. Доказано, что этот показатель является предиктором смертности и риска возникновения застойной сердечной недостаточности у пациентов, поступающих в стационар с острыми коронарными синдромами (32). В недавнем метаанализе измерений МНП и N-терминального МНП у пациентов с ишемией миокарда эти маркеры предсказывали кратковременную и долгосрочную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (33).

Растворимый лиганд CD40 является трансмембранным протеином из семьи фактора некроза опухолей и присутствует в тромбоцитах. Он «роняется» из поверхности активированных тромбоцитов. Уровень в плазме этого лиганда повышается у пациентов с острыми коронарными синдромами, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и которые подключаются к аппарату искусственного кровообращения (34, 35). Также показано, что этот показатель имеет независимую и синергичную (в комбинации с другими маркерами, такими как тропонин) прогностическую ценность у пациентов с острыми коронарными синдромами (36).

## **МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

### ***Противоишемическая терапия***

Стенокардия часто ассоциируется с патологической вазоконстрикцией и повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) вследствие чрезмерного выделения катехоламинов. Целью противоишемической терапии является изменение гемо-

динамики для улучшения баланса между снабжением и потребностью миокарда в кислороде. Известно, что нитраты,  $\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов улучшают это соотношение.

Рекомендации относительно терапии нитратами больше основаны на данных наблюдений и знании их физиологического эффекта, чем на результатах клинических исследований. После назначения нитроглицерина сосудистые гладкомышечные клетки конвертируют нитраты в радикал оксида азота (NO). Оксид азота, в свою очередь, активирует внутриклеточную гуанилатциклазу, продуцирующую циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Последний является триггером расслабления гладких мышц и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Нитроглицерин снижает преднагрузку и постнагрузку и индуцирует коронарную вазодилатацию (37).

Рутинное использование терапии  $\beta$ -блокаторами базируется на данных, полученных у пациентов с инфарктом миокарда. У них четко доказан положительный эффект на отдаленную смертность (38–40). В идеале ЧСС должна составлять менее 60 в 1 мин, однако у пациентов с плохо компенсированной сердечной недостаточностью или склонностью дыхательных путей к спазму показана менее агрессивная терапия  $\beta$ -блокаторами. Если  $\beta$ -блокаторы не могут быть использованы, эффективным средством облегчения ишемической боли также являются блокаторы кальциевых каналов. Комбинацию  $\beta$ -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов обычно назначают пациентам с рефрактерными симптомами и тем, у которых сложно достичь эффективного контроля ЧСС.

### ***Антитромбоцитарные препараты***

#### **Аспирин**

Аспирин является стандартным средством лечения пациентов с острыми коронарными синдромами. Эффективность аспирина относительно снижения ранних и отдаленных сердечных событий четко установлена в рандомизированных исследованиях (41–44). Степень снижения частоты ранних событий составила до 50% при использовании дозы от 81 до 325 мг (42). Доказаны отдаленные преимущества такого лечения (до 2 лет) при продолжении ежедневного приема аспирина (45).

Побочные эффекты аспирина встречаются относительно редко, они дозозависимы и обычно проявляются после длительного его использования. Единственным противопоказанием для безотлагательного применения аспирина в отделении неотложной помощи является аллергия к аспирину в анамнезе, вызвавшая ангиоотек или анафилаксию. Чтобы быстро достичь полного ингибирования агрегации тромбоцитов и высвобождения тромбосана  $A_2$ , пациенту рекомендуется прием 160 мг или 325 мг аспирина в форме для разжевывания. Поддерживающая доза может составлять от 81 мг до 325 мг ежедневно, однако доза 81 мг переносится лучше.

#### **Тиенопиридины**

Тиклопидин и клопидогрель являются приемлемыми альтернативами при непереносимости аспирина. Это пролекарства, активные метаболиты которых препятствуют АДФ-опосредованной активации рецептора P2Y<sub>12</sub> (46). В рандомизированном исследовании у пациентов с нестабильной стенокардией тиклопидин в виде монотерапии имел преимущества перед аспирином относительно предупреждения смерти и инфаркта миокарда через 6 месяцев (47). Частота фатального и нефатального инфаркта миокарда составляла 5,1% в группе тиклопидина и 10,9% в группе контроля, снижение риска — на 53,2%. Клопидогрель, тиенопиридин новой генерации, имеет более длительный период полужизни и намного лучший профиль по-

бочных эффектов. Поскольку он лучше переносится, клопидогрель можно назначать в нагрузочной дозе 300–600 мг. Преимущества клопидогреля по сравнению с аспирином в дозе 325 мг относительно вторичной профилактики повторных ишемических событий у пациентов с перенесенным более месяца назад инсультом или инфарктом миокарда либо наличием заболевания периферических артерий были продемонстрированы в исследовании CAPRIE (48). Эффективность комбинации клопидогреля и аспирина была продемонстрирована в другом исследовании, CURE (49). Использование клопидогреля («нагрузочная доза» 300 мг, а после этого ежедневно поддерживающая доза 75 мг) в дополнение к аспирину привело к относительному снижению на 20% (доверительный интервал (ДИ) = 0,72–0,90) комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта через 9 месяцев терапии. Интересно отметить, что положительный эффект клопидогреля стал очевидным в пределах первого дня после начала лечения. Анализ в подгруппах показал, что этот положительный эффект не зависел от сопутствующего использования антагонистов гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb-IIIa и стратегий коронарной реваскуляризации. Частота серьезных кровотечений у пациентов, леченных клопидогрелем, составляла 3,7%, что было выше, чем при использовании аспирина (2,7%) ( $p = 0,01$ ). Рутинное использование клопидогреля у пациентов, поступивших в стационар с острыми коронарными синдромами, остается противоречивым, учитывая определенный риск кровотечения, особенно у пациентов, которым выполняют аортокоронарное шунтирование (АКШ). В исследовании CURE пациентам, которым планировалось выполнение АКШ, клопидогрель отменяли за 5 дней до операции. Тенденции в направлении более ранней реваскуляризации у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST, особенно в Северной Америке и Западной Европе, привели к определенной осторожности относительно безопасности назначения клопидогреля до определения анатомии коронарных артерий. Хотя, по данным наблюдений, использование клопидогреля ассоциируется с увеличенной частотой кровотечений в момент выполнения АКШ (50), пациенты относительно нечасто направляются на эту операцию в пределах первых 48 ч после поступления в стационар. Протоколы относительно использования клопидогреля у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST существенно отличаются в разных клиниках.

### **АНТАГОНИСТЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ IIb-IIIa**

Осознание роли тромбоцитарного гликопротеина IIb-IIIa в процессе агрегации тромбоцитов вызвало существенный фармакологический прорыв в антитромбоцитарной терапии. С момента введения в практику тромболитических препаратов ни один новый класс препаратов не привлек такого внимания относительно потенциальных положительных эффектов при острых коронарных синдромах. Ценность антагонистов рецепторов GPIIb-IIIa заключается в том, что блокада GPIIb-IIIa  $\alpha_2\text{-}\beta_3$  рецептора ингибирует агрегацию тромбоцитов в ответ на действия всеагонистов, поскольку лигирование этого интегрина циркулирующими макромолекулами представляет собой окончательный шаг в формировании крепких связей между тромбоцитами.

Прототипным препаратом является c7E3 Fab, или абциксимаб, химерный фрагмент моноклонального антитела, который интенсивно связывается с GP IIb-IIIa. После абциксимаба были разработаны синтетические пептидные и непептидные внутривенные и пероральные препараты, каждый из которых имитирует место связывания фибриногена, что позволяет выполнять высокоспецифическое и обратимое ингибирование рецептора GP IIb-IIIa (табл. 5). Однако четыре исследования, в кото-

**Таблица 5**  
**Доступные в настоящее время антагонисты**  
**тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa**

Препарат	Показание	Доза
Абциксимаб (антитела)	Плановое ЧКВ	Болюс: 0,25 мг/кг
	Ургентное ЧКВ Рефрактерная нестабильная стенокардия, когда планируется ЧКВ	Поддерживающее лечение: 0,125 мкг/кг/мин.
Тирофибан (непептидный)	Острые коронарные синдромы	Болюс: 0,4 мкг/кг/мин. × 30 мин. Поддерживающее лечение: 0,1 мкг/кг/мин. × 48–96 ч.
	Эптифибатид (циклический пептид)	Плановое ЧКВ
Острые коронарные синдромы		Болюс: 180 мкг/кг Поддерживающее лечение: 2 мкг/кг/мин.
Ургентное ЧКВ		Болюс: 180 мкг/кг, повторяют через 10 мин. Поддерживающее лечение: 2 мкг/кг/мин.

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

рых оценивали долговременную эффективность оральных ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa ксемилофибана (51), орбофибана (52), сибрафибана (53) и лотрафибана (45), не выявили какой-либо пользы. Как оказалось, эти препараты ассоциировались с повышением, а не снижением смертности (54). Поэтому сегодняшнее клиническое применение ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa ограничено внутривенным препаратом моноклонального антитела абциксимабом, пептидным фрагментом эптифибатидом и пептидомиметиком тирофибаном.

Клиническое применение абциксимаба ограничено плановыми и ургентными ЧКВ, при которых его защитные эффекты были четко доказаны. При использовании с аспирином и гепарином абциксимаб существенно снижал частоту инфарктов миокарда, возникавших во время процедуры или сразу после нее (55, 56). Также наблюдали снижение отдаленной смертности, особенно у пациентов, которым установили внутрикоронарные стенты (57).

В исследовании GUSTO IV (58) тестировали два режима применения абциксимаба, в дополнение к аспирину и гепарину, по сравнению с плацебо, у пациентов, поступавших в стационар с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST. Оба режима включали стандартный болюс 0,25 мг/кг, который вводили во время коронарного вмешательства. После этого назначали инфузию препарата на период 24 либо 48 ч. В протоколе было определено, чтобы пациентам не проводили ранних коронарных вмешательств, за исключением случаев рефрактерной ишемии миокарда. В этом исследовании с участием 7800 пациентов абциксимаб не оказал положительного влияния на частоту возникновения смерти или инфаркта миокарда на 30-й день заболевания. В действительности, применение препарата ассоциировалось с тенденцией к более высокой смертности (0,7% для 24-часовой инфузии, 0,9% для 48-часовой инфузии по сравнению с 0,3% для группы плацебо,  $p = 0,008$ ).

Во многих исследованиях оценивали эффективность при острых коронарных синдромах ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa, не являющихся моноклональными антителами (59–62). Критерии отбора в эти исследования включали широкий круг пациентов, поступавших со стенокардией, соответствовавшей диагнозу острого ко-



ронарного синдрома без элевации сегмента ST и ассоциировавшейся с изменениями ЭКГ и/или наличием сердечных ферментов. В исследовании PRISM пациентов рандомизировали для внутривенного введения тирофибана или гепарина в течение 48 ч при ишемической боли в грудной клетке, не сопровождавшейся элевацией сегмента ST. По совокупной конечной точке случаев смерти, нового инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии на второй день заболевания выявлена статистически достоверная польза тирофибана. Однако это преимущество не определялось на 30-й день заболевания, хотя зарегистрировано существенное снижение смертности (59). В исследовании PRISM-PLUS оценивали эффективность тирофибана в популяции с более высоким риском, в которой имелись нарушения ЭКГ или инфаркт миокарда без зубца Q. В отличие от исследования PRISM, все пациенты получали гепарин и были рандомизированы в группы применения тирофибана или плацебо. В результате оценки первичной совокупной конечной точки на 7-й день заболевания выявлено преимущество комбинированной терапии: под ее влиянием риск клинических событий снижился на 34% и составил 12,9% по сравнению с 17,9% — в группе плацебо (ДИ = 0,53–0,88,  $p = 0,004$ ). В этом исследовании ветвь монотерапии тирофибаном была остановлена досрочно вследствие выявленной повышенной смертности. Продолжительные преимущества комбинированной терапии сохранялись до 6-го месяца, хотя основным преимуществом было влияние на частоту возникновения рефрактерной ишемии — компонента совокупной конечной точки (60). Важно отметить, что всем пациентам через 48 ч обязательно выполнялась ангиография и, если имелись показания, коронарная ангиопластика.

В наибольшем из исследований, PURSUIT, оценивали эффективность эпителифата или плацебо в сочетании с гепарином у 10 948 пациентов. В этом исследовании все решения относительно ведения пациента оставляли на рассмотрение врача, пытаясь имитировать «реальную жизнь». Выявлено существенное снижение частоты смерти или инфаркта миокарда в группе эпителифата через 96 ч, 7 дней и 30 дней. Эффект на 30-й день был ослаблен до относительного снижения лишь на 10%, хотя абсолютное снижение количества событий поддерживалось на уровне 15 из 1000 леченных. Частота случаев переливания крови (включая периоперационное кровотечение после операции АКШ) составляла 11,8 и 9,3% соответственно в группах эпителифата и плацебо (62). Если упомянутые исследования проанализировать вместе, имеются серьезные основания для использования антагонистов рецепторов GP IIb-IIIa в комбинации с гепарином и аспирином, по крайней мере, у пациентов высокого риска.

Для оценки эффективности и безопасности внутривенных ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa при острых коронарных синдромах был проведен метаанализ шести исследований с участием 31 402 пациентов. Установлено, что комбинированная конечная точка случаев смерти и инфаркта миокарда была снижена на 16% на 5-й день ( $p = 0,0003$ ) и на 30-й день заболевания. Наблюдался больший положительный эффект у мужчин (соотношение рисков (СР) = 0,81, ДИ = 0,75–0,89), чем у женщин; однако в случае повышения уровней тропонина польза выявлялась как у мужчин, так и у женщин. У пациентов, которым выполнялось ЧКВ, польза была больше, чем у получавших медикаментозное лечение. В то же время, вероятность того, что будет выполнено ЧКВ, была меньшей у пациентов, которым применяли ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa. Однако этот анализ был выполнен после рандомизации. Проанализированные исследования не имели факториального дизайна, который позволил бы ответить на вопрос, являются ли ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa одинаково эффективными у пациентов, получающих консервативное лечение, по сравнению с пациентами, которым выполняется ЧКВ. Серьезные кровотечения на 30-й день

увеличивались при соотношении шансов 1,62 (95% ДИ = 1,36–1,94), но без существенного увеличения частоты внутричерепных кровоизлияний (63).

### **Антитромботические препараты**

#### **НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН**

Гепарин состоит из нефракционированной смеси гликозаминогликанов с молекулярным весом от 5000 до более чем 30 000 дальтон. Эти молекулы связывают «змееподобный» антитромбин. Последующее связывание этого комплекса с энзиматическим фактором Ха ингибирует каскад растворимой коагуляции, предупреждая индуцированное фактором Ха усиление превращения протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa). Связывание гепарина с антитромбином также инактивирует этот финальный энзим в каскаде коагуляции и предупреждает расщепление фибриногена с образованием фибрина.

Эффективность внутривенного гепарина при нестабильной стенокардии можно предполагать на основании многих исследований среднего объема, и она поддерживается метаанализом (44, 64). Относительный риск смерти и инфаркта миокарда был снижен на 33% (ДИ = 0,44–1,02) (64). Также наблюдался феномен реактивации стенокардии с повышением риска сердечных событий после прекращения введения гепарина. Этот феномен с большей вероятностью возникает после длительного назначения гепарина, более 72 ч. Сопутствующее использование аспирина может ослаблять этот эффект (65). Имеются основания для предположения, что пролонгированная инфузия нефракционированного гепарина снижает уровни антитромбина и повышает образование тромбина, и активность последнего может наблюдаться при внезапном прекращении инфузии гепарина (66). Поэтому при длительном использовании нефракционированного гепарина может быть благоразумным постепенно отменять препарат и продолжать наблюдение за больным по крайней мере в течение 12 ч после прекращения инфузии.

Терапевтический эффект нефракционированного гепарина не связан линейно с показателем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Наблюдения, сделанные в клинических исследованиях пациентов, поступавших в стационар с диагнозом острого коронарного синдрома, не свидетельствовали о дополнительной пользе, если показатель АЧТВ более чем в два раза превышал исходный. Действительно, продолжительная антикоагуляция с превышением указанной величины АЧТВ ассоциировалась с тенденцией к увеличению частоты неблагоприятных исходов, включая повторные инфаркты миокарда, а также кровотечения (66, 67). Механизм этого парадоксального эффекта остается непонятным. Исследования *in vivo* и *ex vivo* показали, что у здоровых добровольцев на фоне применения нефракционированного гепарина происходит активация тромбоцитов (68). Этот эффект может с большей вероятностью возникать при высоких уровнях гепарина в крови (69). Терапевтическое дозирование нефракционированного гепарина должно быть нацелено на достижение показателя АЧТВ, в 1,5–2 раза превышающего исходный. В большинстве лабораторий этот диапазон соответствует АЧТВ в пределах 45–60 с. Титрование дозы легче проводить, используя основанные на массе тела пациента дозирующие номограммы. Использование прикроватного монитора АЧТВ также облегчает мониторинг инфузий гепарина и уменьшает время, необходимое для получения целевого уровня АЧТВ, примерно с 90 мин до менее 5 мин. В одном исследовании использование прикроватных мониторов АЧТВ ассоциировалась со снижением частоты кровотечений, по сравнению со стандартным определением этого показателя в лаборатории (70).

Наиболее распространенным осложнением продолжительного назначения нефракционированного гепарина является кровотечение. Об индуцированной гепарином тромбоцитопении сообщалось у 1,0–2,4% пациентов, получающих терапевтические дозы нефракционированного гепарина. Чаще всего это осложнение возникает при продолжительном введении и ассоциируется с увеличением госпитальной смертности в несколько раз. Более редкими осложнениями являются алопеция, некроз кожи, уртикария и транзиторное повышение сывороточных трансаминаз (71, 72).

### НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) выделяют путем фракционирования стандартного гепарина и получения молекул размером меньше 8000 дальтон. По сравнению с нефракционированным гепарином, эти продукты не так активно связываются с протеинами плазмы, в результате чего удается получить более прогнозируемый антикоагулянтный эффект. После подкожного введения их биодоступность очень высокая. По сравнению с нефракционированным гепарином, эти препараты имеют намного более выраженный эффект на фактор коагуляции Ха, чем на тромбин. Поэтому показатель АЧТВ не отражает общее антитромботическое действие НМГ. Этот эффект, направленный против фактора Ха, нарушает образование тромбина из протромбина (73). Поскольку активность против фактора Ха преимущественно опосредуется через низкомолекулярные фракции, активность НМГ против фактора Ха выше по сравнению с нефракционированным гепарином и отличается у разных НМГ.

Эффективность НМГ при острых коронарных синдромах без элевации сегмента ST оценивали во многих клинических исследованиях. В исследовании FRISC (74) пациентов рандомизировали в группы подкожного введения дальтепарина или плацебо. Хотя было отмечено существенное снижение показателя смерти и инфаркта миокарда на 6-й день заболевания, этот эффект исчезал через 5 месяцев, несмотря на длительное назначение дальтепарина один раз в день до 45 дней. В этом исследовании стандартный гепарин не использовали в контрольной группе (75). В исследовании FRIC, связанном с предыдущим, дозы и длительность применения дальтепарина были идентичными, но изучались в сравнении со стандартным гепарином. Преимуществ дальтепарина не наблюдалось. Негативной особенностью этого исследования была несколько более высокая смертность у пациентов, получавших дальтепарин: 1,5% по сравнению с 0,4% (76).

Большинство данных, касающихся терапии НМГ при острых коронарных синдромах, были получены при использовании эноксапарина. В двух более ранних исследованиях, ESSENCE и TIMI 11, сравнивался эноксапарин со стандартным гепарином у пациентов, которым применяли преимущественно консервативную стратегию реваскуляризации (77, 78). Когда в этих исследованиях выполняли ЧКВ, в качестве основного антикоагулянта использовали нефракционированный гепарин. В исследовании ESSENCE был выявлен статистически значимый положительный эффект эноксапарина. На 14-й день совокупная конечная точка смерти, инфаркта миокарда или рецидивирующей ишемии была зарегистрирована у 16,6% пациентов из группы эноксапарина по сравнению 19,9% в группе стандартного гепарина ( $p = 0,019$ ). Статистически незначимая тенденция сохранялась до 30-го дня. Примерно 75% всех конечных точек в этом исследовании приходились на случаи рецидивирующей стенокардии (77). В исследовании TIMI 11 оценивали альтернативную схему дозирования эноксапарина по сравнению с нефракционированным гепарином у 3910 пациентов, поступавших в стационар с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST. Эноксапарин вначале назначали в виде внутривенного болюса 30 мг/кг,

после чего выполняли подкожные инъекции дважды в день в дозе 1 мг/кг на протяжении 3 дней. Были выявлены статистически значимые преимущества эноксапарина относительно первичной совокупной конечной точки смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии на 8-й день заболевания. Частота событий составляла 12,4 и 14,5% соответственно для эноксапарина и нефракционированного гепарина (78). Проведенный метаанализ этих двух исследований показал, что через 1 год совокупная конечная точка смерти, инфаркта миокарда и рефрактерной ишемии снизилась с 25,8 до 23,3% ( $p = 0,008$ ), тогда как совокупная точка смерти и инфаркта миокарда — 13,7% до 12,7% ( $p = 0,16$ ) (79).

В двух недавних исследованиях оценивали применение эноксапарина в контексте современной стратегии лечения с использованием ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa, но без выполнения ранней реваскуляризации. В исследовании INTERACT сравнивали эноксапарин с нефракционированным гепарином у 746 пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST, которых также лечили эптифибатином без выполнения обязательной ранней реваскуляризации. Частота серьезных и незначительных кровотечений была меньшей при лечении эноксапарином (1,8% по сравнению с 4,6%,  $p = 0,03$ ). Также отмечалось существенное снижение конечной точки смерти или инфаркта миокарда (5% по сравнению с 9%,  $p = 0,031$ ) (80). В исследовании ACUTE II 525 пациентов рандомизировали для лечения тирофибаном в сочетании с нефракционированным гепарином либо эноксапарином. Частота кровотечений была сходной. Наблюдали тенденцию к снижению частоты urgentной реваскуляризации и повторной госпитализации при использовании тирофибана/эноксапарина (81).

Дизайн исследования SYNERGY предполагал сравнение двух форм гепарина в современном контексте частого использования антагонистов рецепторов GP IIb-IIIa при ранней коронарной ангиографии и вмешательстве на сосудах. Более чем 10 000 пациентов высокого риска (два из следующих критериев: возраст >65 лет, отклонение сегмента ST или повышенные уровни тропонина или креатинкиназы) с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST были рандомизированы для лечения эноксапарином, назначаемым в виде внутривенного болюса 30 мг/кг с переходом на подкожное введение каждые 12 ч в дозе 1 мг/кг, или нефракционированным гепарином. Поощрялось раннее выполнение пациентам ангиографии. В этом исследовании 56% пациентов получили антагонист рецепторов GP IIb-IIIa, и более чем 90% выполнили раннюю ангиографию. Пациентам, получившим эноксапарин, назначали внутривенно дополнительный болюс, если последняя доза эноксапарина вводилась более чем за 8 ч до вмешательства. Совокупная конечная точка смерти или инфаркта миокарда зарегистрирована у 14% пациентов в группе эноксапарина и 14,5% пациентов в группе нефракционированного гепарина. Хотя не было получено доказательства того, что эноксапарин является более эффективным средством, статистически было показано, что препарат не хуже. Риск тяжелых кровотечений повышался у пациентов, получавших эноксапарин (2,9% по сравнению с 2,4%,  $p = 0,106$ ). Это же касалось и риска серьезных кровотечений с использованием модифицированного определения TIMI (9,1% по сравнению с 7,6%,  $p = 0,008$ ). Этот риск повышался преимущественно у пожилых и у пациентов с почечной недостаточностью, что может свидетельствовать о накоплении препарата. Риск внезапного закрытия реваскуляризированной коронарной артерии в двух группах не отличался (1,3% по сравнению с 1,6%). Однако нужно учитывать важный момент, что приблизительно три четверти пациентов в исследовании получили перед рандомизацией какую-либо форму антитромбиновой терапии (либо нефракционированный, либо низкомолекулярный гепарин), и приблизительно каждый седьмой из пациентов,

рандомизированных в группу эноксапарина, также получил нефракционированный гепарин в какой-либо момент во время госпитализации, в основном во время коронарного вмешательства. Следовательно, попутное применение непротокольных антитромбиновых препаратов осложняет интерпретацию полученных результатов. Тем не менее, если проанализировать все данные вместе, нет серьезных доводов относительно выбора НМГ, а не нефракционированного гепарина, если планируется агрессивная инвазивная стратегия (82).

### **ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА**

Прямые ингибиторы тромбина действуют независимо от антитромбина, и на них не влияют гепарин-инактивирующие протеины. Они имеют большую способность, чем гепарин, ингибировать связанный с тромбом тромбин и поэтому теоретически могут более агрессивно предупреждать «увековечивание» локального коагуляционного каскада (83). Эти препараты назначаются внутривенно. Удлинение АЧТВ является следствием их прямых эффектов на тромбин.

Прототипным препаратом является гирудин, природный антикоагулянт, выделенный в слюне медицинских пиявок. Сейчас он производится с использованием рекомбинантных ДНК-технологий. Клиническое значение гирудина оценивалось в исследовании GUSTO-II. Пациенты с острой болезнью в грудной клетке, с элевацией сегмента ST или без нее были рандомизированы в группы внутривенного гирудина (болюс 0,1 мг/кг и после этого инфузия 0,1 мг/кг/ч) или нефракционированного гепарина. Первичная конечная точка смерти, нефатального инфаркта миокарда или повторного инфаркта миокарда на 30-й день заболевания зарегистрирована у 9,8% пациентов в группе гепарина, по сравнению с 8,9% пациентов в группе гирудина. Различия не достигли статистической значимости (84). В исследовании OASIS-2 оценивали применение более высокой дозы гирудина (болюс 0,4 мг/кг и после этого инфузия 0,15 мг/кг/ч) у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST. Первичная конечная точка, совокупная точка сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда на 7-й день заболевания зарегистрирована у 3,6% пациентов в группе гирудина и 4,2% пациентов в группе гепарина. Эти результаты не достигли статистической значимости. Серьезные кровотечения возникали чаще при применении гирудина, чем стандартного гепарина, — соответственно в 1,2 и 0,7% случаев (85).

Бивалирудин является синтетическим 20-аминокислотным аналогом гирудина. Предполагалось, что он ингибирует связанный с тромбом тромбин более эффективно вследствие своего меньшего размера. Показано, что он имеет преимущества перед гепарином в условиях неурgentного ЧКВ. В настоящее время его сравнивают с гепарином в большом исследовании у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST (исследование ACUITY).

### **СТАТИНЫ**

Были проведены многочисленные клинические исследования, показавшие эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС. Также было продемонстрировано, что статины снижают уровень СРБ и, таким образом, как полагают, уменьшают воспаление (86, 87). Это обусловило проведение исследований, в которых оценивали роль статинов при острых коронарных синдромах. В исследовании MIRACL применение высокой дозы аторвастатина (80 мг в сутки), начиная с 24–96 ч от момента поступления по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q, позволило уменьшить частоту повторных ишемических

Таблица 6

**Ранняя стратификация относительно риска возникновения нежелательных событий у пациентов, поступивших в стационар с нестабильной стенокардией**

	<i>Низкий риск</i>	<i>Промежуточный риск</i>	<i>Высокий риск</i>
Клинический анамнез	Стенокардия напряжения с незначительным прогрессированием  <2 сердечных факторов риска Негативный тропонин Т или I	Постепенная (>4 недели) эволюция симптомов стенокардии до класса III или IV  2 сердечных фактора риска	Быстрая (<4 недели) эволюция симптомов стенокардии до класса III или IV  Пожилые возраст (>60) Диагностированная ранее ИБС После ИМ (<6 недель)
Физикальное обследование	Без патологических находок со стороны сердечно-сосудистой системы	Признаки заболевания периферических артерий Шум над сонными / бедренными артериями Ослабленный пульс	Гемодинамическая нестабильность Признаки ЗСН «+» галлоп S <sub>3</sub> Влажные хрипы в легких
ЭКГ	Нормальная или минимальные изменения	Минимальные изменения ST или зубца Т	Депрессия сегмента ST ≥ 1 мм

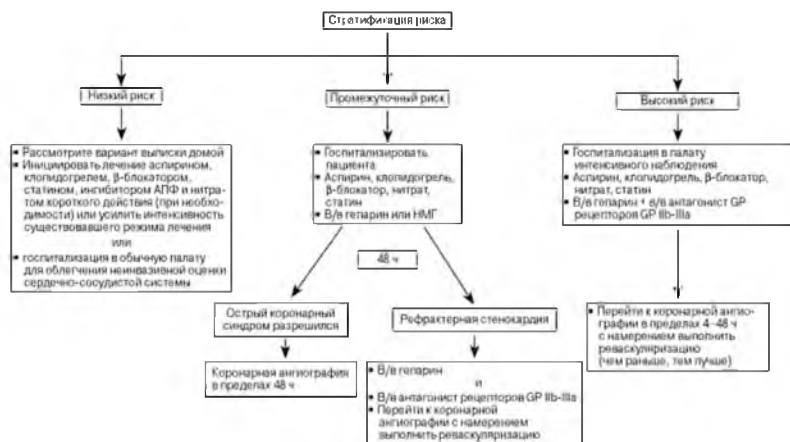
ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

событий в течение 16-недельного периода лечения, по сравнению с плацебо (88). Недавно в исследовании PROVE-IT интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до среднего показателя 62 мг/дл при использовании atorвастатина (80 мг в сутки), по сравнению со снижением в среднем до 95 мг/дл на фоне правастатина (40 мг в сутки) в контексте острых коронарных синдромов обеспечило существенное уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (снижение относительного риска на 16%, ДИ = 5–26%) (89).

### **ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТА**

Ввиду различий клинической картины острой боли в грудной клетке, интенсивность стратегии ведения пациента также может изменяться. Сначала клиницист должен оценить риск пациента относительно развития последующих сердечных событий, основываясь на расчете уровня риска (рис. 1 и 2; табл. 6).

Хотя интуитивно может казаться, что процедуры реваскуляризации должны защищать от повторного инфаркта миокарда и ишемии, результаты ранних рандомизированных исследований были неубедительными относительно сроков и даже необходимости применения более агрессивного подхода с ранним выполнением ангиографии. Ранняя коронарография позволяет избежать периода ожидания, необходимого для безопасного выполнения в последующем неинвазивных тестов, а также идентифицировать 20% пациентов, не имеющих существенного сужения коронарных артерий и которым необходимы альтернативные диагностические процедуры (1). В соответствии с результатами исследований TIMI IIB и VANQWISH (90), проведенных в начале 1990-х годов, рутинное применение ранней инвазивной стратегии у всех пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST не обеспечивало никаких преимуществ относительно предупреждения смерти или инфаркта миокарда. В регистре OASIS с участием более 7900 последовательных пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST не наблюдали никакого отличия частоты сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда в странах с наиболее высокой (59%) и наиболее низкой (21%) частотой выполнения инвазивных вмешательств. Этот регистр также позволил установить,



**Рис. 3.** Алгоритм раннего ведения пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НМГ — низкомолекулярный гепарин; в/в — внутривенно.

что инвазивные кардиологи с большей вероятностью отбирали для проведения вмешательства пациентов с относительно более низким, чем с более высоким риском (91). Однако сегодня эти данные утратили значение, поскольку в последнее время произошло существенное улучшение методик выполнения реваскуляризации.

Недавние исследования, в которых оценивали современную раннюю инвазивную стратегию с использованием современных методик стентирования и ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa, продемонстрировали существенные преимущества относительно снижения сердечно-сосудистых конечных точек. В исследовании FRISC II (75) участвовали 2457 пациентов, поступивших в стационар с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST, которым выполнили коронарную ангиографию в пределах первых 7 дней заболевания. Сравнивали терапию дальтепарином и плацебо. Комбинированная конечная точка случаев смерти и инфаркта миокарда наблюдалась существенно реже (9,4% по сравнению с 12,1%,  $p = 0,031$ ) при применении дальтепарина, и это отличие сохранялось при анализе в динамике через 1 год (10,4% по сравнению с 14,1%,  $p = 0,005$ ). В исследовании TACTICS-TIMI 18 (92) оценивали раннюю инвазивную стратегию по сравнению с консервативным лечением у 2220 пациентов с острым коронарным синдромом. Все пациенты применяли тирофибан на момент вовлечения в исследование. В инвазивной ветви пациентам выполняли коронарную ангиографию в промежутке 4–48 ч (медиана периода до проведения ангиографии 9 ч, до ЧКВ — 23 ч). В группе консервативного лечения катетеризацию сердца выполняли лишь в том случае, если у пациентов появлялись объективные признаки рецидивирующей ишемии. В инвазивной группе отмечена существенно более низкая частота комбинированной конечной точки случаев смерти, инфаркта миокарда и повторной госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (15,9% по сравнению с 19,4%,  $p = 0,025$ ). Абсолютные и относительные преимущества инвазивной стратегии увеличивались, когда балл риска TIMI увеличивался с низкого до промежуточного или высокого. В исследовании RITA-3 (93) оценивали использование ранней ангиографии и реваскуляризации у 1810 пациентов

с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST. По сравнению с пациентами, рандомизированными для консервативной стратегии лечения, у больных из группы инвазивной стратегии было отмечено снижение на 34% комбинированной конечной точки случаев смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной стенокардии (9,6% по сравнению с 14,5%,  $p = 0,01$ ). И наконец, в исследовании ISAR-COOL оценивали пролонгированное применение антитромботических препаратов перед выполнением коронарного вмешательства. В этом исследовании 410 пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST были рандомизированы для ранней инвазивной стратегии (в пределах 6 ч) или коронарного вмешательства после 3–5 дней применения современной антитромботической терапии, включавшей аспирин, клопидогрель, гепарин и тирофибан. Комбинированную конечную точку смерти или инфаркта миокарда на 30-й день регистрировали существенно реже в группе ранней инвазивной стратегии (5,9% по сравнению с 11,6%,  $p = 0,04$ ) (94). Основываясь на этих современных исследованиях, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации ранняя инвазивная стратегия определяется как показание класса I у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском возникновения неблагоприятных событий (1, 13).

Важно, чтобы клиническое ведение пациента учитывало динамику индивидуального клинического сценария. Алгоритм, представленный на рисунке 3, обеспечивает рекомендации относительно принятия решений у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST.

## ЛИТЕРАТУРА

- Chen MS, Bhatt DL. Highlights of the 2002 update to the 2000 American College of Cardiology/American Heart Association acute coronary syndrome guidelines. *Cardiol Rev* 2003; 11:113–121.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410–414.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
- Lindahl B. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group. *Andren B, ed. Am J Cardiol* 2004;80:40–44.
- Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;21:1502–1513.
- Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915–922.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–2850.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
- Lafont A. Basic aspects of plaque vulnerability. *Heart* 2003; 89:1262–1267.
- Bar FW, Verheugt FW, Col J, et al. Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial with anistreplase. *Circulation* 1992;86:131–137.
- Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809–1840.
- Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *OJM* 2004;97:187–198.
- de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401–3407.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996;93:1651–1657.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1333–1341.
- Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998;98:1853–1859.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342–1349.
- Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996; 334:1498–1504.



21. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, et al. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation* 1998;98:2004-2009.
22. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.
23. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-1653.
24. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203-2214.
25. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol* 2004;96:35-40.
26. De Z Jr. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:83-88.
27. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
28. Morrow DA, Rifai N, Anlman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
29. Caligiuri G, Luzzo G, Biasucci LM, Maseri A. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1295-1304.
30. Brennan ML, Penn MS, Van LF, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
31. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-1445.
32. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-1272.
33. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-333.
34. Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614-620.
35. Andre P, Nannizzi Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896-899.
36. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk predictor after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049-1052.
37. Abrams J. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992;70:30B-42B.
38. Beta-Blocker Heart Attack Study Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982;247:1707-1714.
39. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
40. Randomised trial of intravenous alteplase among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
41. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
42. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multi-center trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-1375.
43. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
44. Theroux P, Guimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111.
45. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist tirofiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399-406.
46. Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y12 receptor in thrombo-sis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:333-338.
47. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multi-center clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
48. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
49. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
50. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
51. O'Neill WV, Serruys P, Knudtson M, et al. Long-term treatment with a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE trial Investigators. Evaluation of Oral Xemllofiban in Controlling Thrombotic Events. *N Engl J Med* 2000;342:1316-1324.
52. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000;102:149-156.
53. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000;355:357-365.
54. Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recognition of a two-edged sword? *Circulation* 2002;106:379-385.
55. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILDG Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696.
56. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
57. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87-92.
58. Cavallini C. [Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial]. *Ital Heart J Suppl* 2001;2:1124-1126.
59. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
60. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.

61. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998;23:97:2386-2395.
62. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;13:339:436-443.
63. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.
64. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
65. Theroux P, Waleis D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-145.
66. Granger CB, Cannon CP, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:1929-1935.
67. Becker RC, Cannon CP, Tracy RP, et al. Relation between systemic anticoagulation as determined by activated partial thromboplastin time and heparin measurements and in-hospital clinical events in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Thrombolysis in Myocardial Ischemia III B Investigators. *Am Heart J* 1996;131:421-433.
68. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251-256.
69. Mascelli MA, Kleiman NS, Marciniak SJ, et al. Therapeutic heparin concentrations augment platelet reactivity: Implications for the pharmacologic assessment of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab. *Am Heart J* 2000;139:696-703.
70. Zabel KM, Granger CB, Becker RC, et al. Use of bedside activated partial thromboplastin time monitor to adjust heparin dosing after thrombolysis for acute myocardial infarction: results of GUSTO-4. Global Utilization of Strep-tokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1998;136:868-876.
71. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
72. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation* 1994;89:1469-1480.
73. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemostasis* 1994;72:330-334.
74. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-568.
75. Wallentin L, Husted S, Kohnly F, Swahn E. Long-term low-molecular-weight heparin (Fragmin) and/or early re-vascularization during instability in coronary artery disease (the FRISC II Study). *Am J Cardiol* 1997;80:61E-63E.
76. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
77. Cohen M, Demers C, Gurlinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
78. Antman EM, McCabe CH, Gurlinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
79. Antman EM, Cohen M, McCabe C, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308-314.
80. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003;107:238-244.
81. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470-477.
82. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYN-ERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
83. Johnson PH. Hirudin: clinical potential of a thrombin inhibitor. *Annu Rev Med* 1994;45:165-177.
84. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996;335:775-782.
85. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353:429-438.
86. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
87. Kinlay S, Timms T, Clark M, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:1205-1207.
88. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-1566.
89. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
90. Boden WE, O'Rourke JA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792.
91. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352:507-514.
92. Cannon CP, Weintraub WS, Demopolous LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
93. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-751.
94. Neumann FJ, Kasrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-1599.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
- Chen MS, Bhatt DL. Highlights of the 2002 update to the 2000 American College of Cardiology/American Heart Association acute coronary syndrome guidelines. *Cardiol Rev* 2003; 11:113–121.
- Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996;334:1498–1504.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–2850.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АДФ — аденозиндифосфат
- АКШ — аортокоронарное шунтирование
- АСС/АНА — Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ДИ — доверительный интервал
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- КК-МВ — МВ фракция креатинкиназы
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- МНП — мозговой натрийуретический пептид
- НМГ — низкомолекулярные гепарины
- ОКС — острые коронарные синдромы
- СР — соотношение риска
- СРБ — С-реактивный белок
- ТХА<sub>2</sub> — тромбоксан А<sub>2</sub>
- цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
- ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ACUITY — Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy; Исследование стратегии острой катетеризации и ургентного вмешательства
- ACUTE II — The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin; Анти тромботическая комбинация при использовании Тирофибана и Эноксапарина
- ESSENCE — The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events; Эффективность и безопасность подкожного Эноксапарина при коронарных событиях без зубца Q
- FRISC — The Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease; Фрагмин в период нестабильности при ишемической болезни сердца
- FRISC II — The Fragmin and Fast Revascularization during Instability in CAD; Фрагмин и быстрая реваскуляризация в период нестабильности при ИБС
- GP — гликопротеин(овый)
- GUSTO — The Global Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; Глобальные стратегии для открытия окклюзированных коронарных артерий
- H-FABP — протеин, связывающий жирные кислоты в сердце
- INTERACT — The Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syn-

- drome Treatment; Рандомизированная оценка Интегрилина и Эноксапарина при лечении острого коронарного синдрома
- ISAR-COOL — The Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-off; Внутрикоронарное стентирование при снижении интенсивности антитромботического режима
- MIRACL — The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; Улучшение ишемии миокарда при агрессивном снижении холестерина
- NO — оксид азота
- OASIS — The Canadian Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes; Канадская организация для оценки стратегий при ишемических синдромах
- PRISM — The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management; Ингибирование тромбоцитарного рецептора при лечении ишемических синдромов
- PROVE-IT — The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; Оценка Правастатина или Аторвастатина и противоифекционной терапии
- PURSUIT — The Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin; Тромбоцитарный гликопротеин IIb-IIIa при нестабильной стенокардии: угнетение рецептора путем использования Интегрилина
- RITA-3 — The Randomized Intervention Trial of Unstable Angina; Рандомизированное исследование вмешательства при нестабильной стенокардии
- SYNERGY — The Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin Revascularization and Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors; Лучшая польза от новой стратегии реваскуляризации при использовании Эноксапарина и ингибиторов гликопротеина IIb-IIIa
- TACTICS — Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy; Лечение стенокардии Агррастатом и определение стоимости лечения при инвазивной или консервативной стратегии
- TIMI — Thrombolysis in Myocardial Ischemia; Тромболитис при миокардиальной ишемии
- VANQWISH — Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital; Администрация ветеранов: стратегии госпитального лечения инфаркта без зубца Q

*Rajat Deo, MD, Christopher P. Cannon, MD,  
James A. de Lemos, MD*

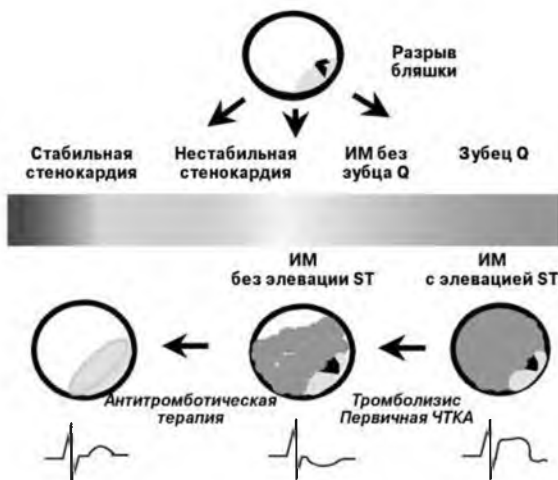
### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние 20 лет результаты больших проспективных рандомизированных исследований трансформировали лечение острого инфаркта миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST. Отмечен прогресс во всех компонентах лечения острого ИМ — от первичной и вторичной профилактики до догоспитального лечения, острой реперфузионной терапии, вспомогательного медикаментозного лечения и лечения осложнений. Однако, несмотря на этот прогресс, острый ИМ остается наиболее распространенной причиной смерти в индустриальных странах; и хотя отмечено снижение показателей смертности от ИМ, частота новых инфарктов не снизилась. На отдаленные последствия ИМ, застойную сердечную недостаточность и желудочковые аритмии приходится большая и все возрастающая доля ресурсов здравоохранения. Таким образом, существует острая необходимость в сохранении прогресса профилактики и лечения острого ИМ.

### **ОБЗОР ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ**

В континууме разрыва бляшки и формирования тромба находятся различные острые коронарные синдромы (рис. 1). Этот континуум включает состояния с разрывом бляшки и минимальным тромбозом либо вообще отсутствием тромба (часто бессимптомный процесс), умеренным тромбозом, приводящим к частичной окклюзии коронарной артерии (нестабильная стенокардия и ИМ без элевации сегмента ST) и обширным тромбом с полной окклюзией артерии (ИМ с элевацией сегмента ST). У небольшого процента пациентов запускающим этот процесс событием может быть поверхностная эрозия, а не разрыв бляшки.

Ангиографические исследования стабильно демонстрировали, что ИМ развивается из бляшек, ассоциирующихся чаще с незначительным (<70%), чем с выраженным (≥70%) сужением просвета. Атеросклеротические повреждения, приводящие к острому ИМ, обычно ассоциируются с позитивным (эксцентрическим) ремоделированием сосуда, при котором весь сосуд, включая внешнюю эластическую пластинку, увеличивается, чтобы вместить растущую и избыточную липидами бляшку. Много усилий прилагалось для уточнения факторов, способствующих эрозии или разрыву бляшки. «Уязвимая» атеросклеротическая бляшка была определена как имеющая плотное избыточное липидами ядро и тонкую защитную фиброзную шапку. Целостность этой защитной фиброзной шапки также регулируется молекулярными факторами, руководящими формированием и распадом внеклеточного матрикса. В уязвимых атеросклеротических бляшках воспалительные клетки преобладают в краевых зонах; локальное высвобождение цитокинов из этих воспалительных



**Рис. 1.** Спектр острых коронарных синдромов. Различные клинические синдромы ишемической болезни сердца можно рассматривать как спектр. Он включает диапазон состояний от стабильной стенокардии до острого ИМ с элевацией сегмента ST. Внутри спектра острых коронарных синдромов разрыв атеросклеротической бляшки ведет к тромбозу коронарной артерии: при остром ИМ с элевацией сегмента ST присутствует полная окклюзия коронарной артерии. У пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q обычно присутствует тромб, частично ограничивающий кровоток. У пациентов со стабильной стенокардией тромб выявляется редко. ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. (Адаптировано из Cannon CP, J Thrombolysis 1995;2:205–218.)

клеток способствует ослаблению фиброзной шапки в этом критическом месте. Когда происходит разрыв бляшки, в этом месте прилипают тромбоциты и происходит их агрегация, активируется тромбин и формируется фибриновый тромб, ведущий к ишемии миокарда или инфаркту.

При остром ИМ процесс тромбоза состоит из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов и лейкоцитов. Активация тромбоцитов приводит к высвобождению специфических медиаторов, таких как тромбоксан  $A_2$ , серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), активирующий тромбоциты фактор, тромбин, тканевый фактор и производные из кислорода свободные радикалы. Наличие этих медиаторов в сочетании с относительным отсутствием простаглицлина, тканевого активатора плазминогена (т-АП) и эндотелиального оксида азота в местах сосудистого повреждения способствует агрегации тромбоцитов и обструкции суженного просвета коронарной артерии. На поверхности активированных тромбоцитов происходит распространение коагуляционного каскада, что ведет к откладыванию тромбина и фибрина, обструкции артериального кровотока и возникновению некроза миокарда.

Процесс тромботической окклюзии эпикардиальной коронарной артерии не является статическим. Изменения вазомоторного тонуса и баланса эндогенных фибринолитических и прокоагулянтных факторов могут приводить к циклической окклюзии и реперфузии окклюзированной артерии. Кроме этого, недавно было высказано предположение, что коронарная микроциркуляция играет критическую роль при ИМ с элевацией сегмента ST. Микрососудистая обструкция может возникать

вследствие эмболизации тромбоцитами и агрегатами тромбоциты-тромбин, микрососудистого спазма и блокирования сосудов лейкоцитами *in situ*. Даже у пациентов с успешной реперфузией окклюзированной эпикардиальной артерии микрососудистая обструкция ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами. Таким образом, коронарная микроциркуляция стала дополнительной целью в лечении ИМ с элевацией сегмента ST.

### **ИМ с элевацией сегмента ST по сравнению с ИМ без элевации сегмента ST**

Опыт применения фибринолитической терапии позволил определить важные отличия патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных типов острого ИМ, и существенно снизить показатели смертности в определенных подгруппах пациентов. Пациенты, у которых острый ИМ манифестируется элевацией сегмента ST, имеют существенную пользу от фибринолитической терапии, тогда как пациенты с ИМ без элевации сегмента ST такой пользы не получают. Ангиографические исследования показали, что это отличие является следствием начального статуса инфаркт-зависимой артерии: пациенты с элевацией сегмента ST имеют 100% окклюзию артерии, тогда как пациенты без элевации сегмента ST имеют выраженно стенозированную, но, тем не менее, проходимую коронарную артерию (рис. 1).

### **ИМ с зубцом Q по сравнению с ИМ без зубца Q**

В отличие от разделения ИМ с элевацией сегмента ST или без таковой, дать определение ИМ с зубцом Q или без такового можно лишь ретроспективно. Поэтому данная классификация менее полезна в первые часы ведения пациента. Если не проведено адекватное лечение, у большинства пациентов с ИМ и элевацией сегмента ST обычно развивается трансмуральный инфаркт, и у них появляются зубцы Q на поверхностной ЭКГ. Однако при успешной реперфузионной терапии у 25–30% пациентов с элевацией сегмента ST некроз ограничивается лишь субэндокардиальными зонами, и у них не появляются зубцы Q. У пациентов, у которых исходно не было элевации сегмента ST, зубцы Q не появляются, поскольку инфаркт ограничен субэндокардиальными зонами.

## **ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

### **Анамнез**

Тщательно собранный анамнез является наиболее важным начальным этапом обследования у пациента с подозреваемым острым ИМ. Большинство пациентов жалуются на боль в грудной клетке, напоминающую классическую стенокардию, и они описывают ее как тяжелую, давящего характера, с локализацией в средней части грудины, часто с иррадиацией в левую руку, шею или нижнюю челюсть. Эту боль можно отличить от обычной стенокардии по ее интенсивности, длительности (> 30 мин.) и неспособности к разрешению при приеме нитроглицерина. Боль может сопровождаться одышкой, усиленным потоотделением, тошнотой, рвотой и выраженной слабостью.

Практически у половины пациентов, поступивших с диагнозом острого ИМ, удается определить провоцирующий фактор. Триггером разрыва бляшки и, как следствие, возникновения острого ИМ может быть тяжелая физическая нагрузка, особенно на фоне утомления или эмоционального стресса.

Особое внимание нужно уделять качеству боли, изменению ее интенсивности при акте дыхания и смене положения, а также ее возможному качественному сходству

с предыдущими эпизодами стенокардии. Характеристика боли помогает отличить боль при ИМ от других состояний, которые также могут вызывать дискомфорт в грудной клетке. Например, расслоение аорты в типичных случаях вызывает «разрывающую» боль, иррадирующую в спину. Тромбоз эмболии легочной артерии обычно сопровождается плевритической болью, одышкой и иногда — кровохарканьем. Перикардальная боль также в типичных случаях имеет плевритический характер и часто изменяется со сменой положения, так что пациент чувствует себя лучше, сидя наклонясь вперед. Боль при перикардите может иррадиировать в левое плечо или край трапециевидной мышцы. Довольно часто ИМ в области нижней стенки маскируется скорее как нарушения пищеварения или тошнота, а не боль в грудной клетке. Отличить его от холецистита, пептической язвы и мезентериальной ишемии на основе лишь анамнеза бывает очень сложно, поэтому необходима высокая степень подозрения относительно острого ИМ.

Многие пациенты, особенно пожилые и женщины, могут иметь «атипичные» симптомы, в том числе одышку, нарушения пищеварения, необычные локализации боли, возбуждение, изменение ментального статуса, выраженную слабость и синкопе. Кроме того, в более 25% случаев инфаркт может быть немой. Немой инфаркт чаще встречается у пациентов с диабетом, что является результатом нейропатии, ассоциирующейся с длительно протекающим диабетом.

### ***Физикальное исследование***

Обычно физикальное исследование дает очень мало информации у пациентов с неосложненным острым ИМ. Особенно сейчас, когда неинвазивные методы получения изображения заменили физикальное исследование при подтверждении структурных аномалий, исследование должно выполняться эффективно, фокусируясь на сужении дифференциальной диагностики и оценке стабильности пациента. Целебно направленные исследования помогают исключить перикардит, пневмоторакс, тромбоз эмболию легочной артерии и расслоение аорты, имитирующие острый ИМ. Оно также позволяет исключить аортальный (или митральный) стеноз или регургитацию, усложняющие ведение пациента. В дополнение к этому, внимательно оценивая физикальные находки, часто можно определить гемодинамические и механические осложнения острого ИМ.

Пациенты с острым ИМ часто могут выглядеть бледными, иметь холодную и влажную кожу; во многих случаях они находятся в состоянии явного дистресса. Пожилые пациенты бывают особенно возбужденными и выражают несвязно. Пациенты с кардиогенным шоком могут находиться в состоянии спутанного сознания и апатии. Артериальное давление и пульс нужно проверять на обеих руках, поскольку наличие дефицита пульса или снижения артериального давления на левой руке заставляют проводить диагностический поиск на предмет расслоения аорты. При обследовании сердца следует обращать внимание на шумы в сердце и шум трения перикарда. Шум трения перикарда, хотя нередко его оценить сложно, позволяет предположить перикардит как возможную причину дискомфорта в грудной клетке.

Нужно кратко оценить признаки застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Холодные конечности или нарушенный ментальный статус свидетельствуют о сниженной перфузии тканей. Тогда как повышенное венозное давление в яремных венах, влажные хрипы при аускультации легких и периферические отеки свидетельствуют о повышенном давлении наполнения сердца. Внимательное исследование пульса на периферических артериях и температуры позволяет выявить заболевание периферических или сонных артерий, что само по себе повышает вероятность наличия ИБС.



### **Изменения ЭКГ**

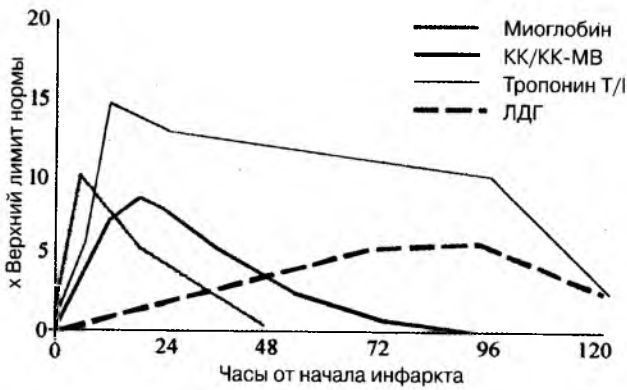
ЭКГ в 12 отведениях остается наиболее важным начальным диагностическим шагом у пациентов с подозреваемым ИМ (см. раздел 8). Пациентам, обратившимся в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в грудной клетке, нужно безотлагательно записать ЭКГ в 12 отведениях. При выявлении элевации сегмента ST и отсутствии противопоказаний к нитратам пациенту нужно дать под язык одну таблетку нитроглицерина, одновременно продолжая его обследование. Если после приема нитроглицерина сублингвально боль в грудной клетке и элевация сегмента ST полностью проходят, вероятным является коронарный вазоспазм (вариантная стенокардия Принцметала) или спонтанная реперфузия тромботической окклюзии коронарной артерии. Устойчивая элевация сегмента ST является, по сути, диагностическим признаком наличия окклюзирующего тромба в коронарной артерии, что требует назначения реперфузионной терапии. Элевацию сегмента ST, свидетельствующую об остром ИМ, нужно отличать от таковой при перикардите и от нормального варианта ранней реполяризации. При перикардите обычно имеется диффузная элевация ST в сочетании с депрессией сегмента PR. При варианте ранней реполяризации контур повышенного сегмента ST вогнутый, а не выпуклый. Пациенты с перенесенным ранее трансмуральным ИМ и сформировавшейся аневризмой могут иметь устойчивую элевацию сегмента ST, но она обычно ассоциируется с наличием патологических зубцов Q.

Новая, или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) в сочетании с болью в грудной клетке может свидетельствовать о большом переднем ИМ; этих пациентов также нужно рассматривать как кандидатов для реперфузионной терапии. При невозможности точного определения момента появления блокады ЛНПГ возникает диагностическая дилемма. У таких пациентов нужно рассматривать возможность выполнения неотложной эхокардиографии (с целью поиска нарушений сократимости передней стенки левого желудочка — ЛЖ) или катетеризации сердца. У пациентов, у которых в анамнезе уже была блокада ЛНПГ, для установления диагноза острого ИМ нужны альтернативные методы, поскольку данные ЭКГ не являются достаточно надежными для планирования лечения.

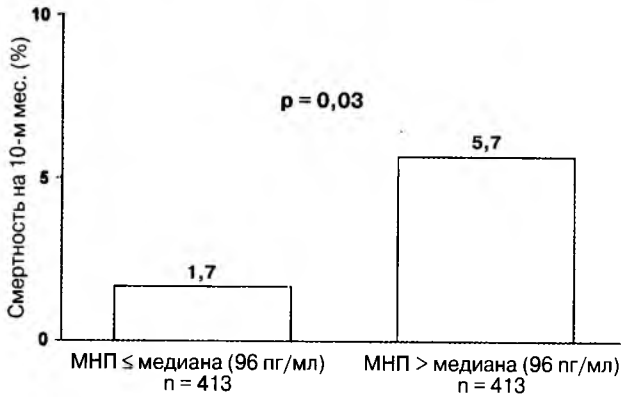
### **Сердечные биомаркеры**

В последние годы разработано большое количество новых сывороточных маркеров миокардиального некроза. Рутинным стало определение сердечного тропонина T (сТрТ) и I. Сегодня также имеются тесты цельной крови, позволяющие быстро определить миоглобин, креатинкиназу (КК), ее миокардиальную изоформу (КК-МВ) и сТрТ. Диагностировать ИМ без элевации сегмента ST стало проще благодаря появлению более чувствительных и специфичных сердечных биомаркеров. Однако пациенты с ИМ с элевацией ST идентифицируются в основном по клиническому синдрому и ЭКГ при поступлении. Как результат, вмешательства с целью облегчения реперфузии проводят еще до завершения определения сердечных биомаркеров. Измерение сердечных биомаркеров используется для подтверждения диагноза ИМ с элевацией сегмента ST у пациентов с неоднозначными изменениями ЭКГ или при наличии кардиостимулятора. Это важно для определения прогноза и иногда для оценки вероятности успешной реперфузионной терапии. Динамика во времени повышения и снижения наиболее распространенных сердечных ферментов представлена на рисунке 2.

Хотя сердечные маркеры играют незначительную роль для установления диагноза ИМ с элевацией сегмента ST, они важны для прогностической оценки.



**Рис. 2.** Течение во времени высвобождения сывороточных маркеров при остром инфаркте миокарда. См. текст относительно деталей. (Из Antman, EM. General hospital management. In: Julian DG, Braunwald E, eds. Management of Acute Myocardial Infarction. W. B. Saunders, Ltd., London, 1994, p. 63, reprinted with permission.) КК — креатинкиназа; КК-МВ — миокардиальная изоформа КК; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.



**Рис. 3.** Уровни мозгового натрийуретического пептида (МНП) выше медианы ассоциировались с более высокой смертностью на 10-м месяце среди пациентов с инфарктом миокарда с элевацией ST. (Адаптировано из источника 2.)

Например, у пациентов с выявленным повышением миоглобина или тропонина перед назначением реперфузионной терапии имеется повышенный риск неудачи фибринолитической терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также повышенный риск смерти, независимо от успеха или неудачи реперфузионной терапии. Интересно, что такое сочетание с клиническими исходами также не зависит от локализации инфаркта и периода до назначения лечения. Можно предположить, что измерение сердечных маркеров в момент обращения в отделение неотложной помощи обеспечивает объективную оценку объема необратимо поврежденных миоцитов до начала терапии. Кроме того, скорость повышения сердечных биомаркеров может использоваться для определения пациентов с успешной или неуспешной реперфузией, а также их отбора для проведения коронарной ангиографии. Применение миоглобина с этой целью имеет наибольшую пользу, что обусловлено его меньшим размером, локализацией в цитозоле и быстрым выведением почками (1).

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) — сердечный гормон, высвобождаемый в ответ на повышение напряжения стенки миокарда. Уровни циркулирующего МНП имеют широкое клиническое использование для диагностики и прогностической оценки пациентов с подозрением на сердечную недостаточность. Считается, что уровни МНП также полезны при оценке пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. После ИМ с элевацией сегмента ST уровни МНП повышаются и достигают пика примерно на 2-й день. Второй пик может появляться на несколько дней позже, когда начинается процесс ремоделирования желудочка. Более высокие уровни МНП,

**Таблица 1**  
**Диагностические методики, используемые**  
**для оценки тканевой и микрососудистой перфузии у пациентов с ИМ**  
**с элевацией сегмента ST**

<i>Методика</i>	<i>Находки, свидетельствующие о микрососудистом повреждении</i>
Миокардиальная контрастная эхокардиография Катетерный датчик для оценки доплеровского кровотока ПЭТ сканирование	Отсутствие захвата микропузырькового контраста в зоне инфаркта Патологический резерв коронарного кровотока; систолическая реверсия коронарного кровотока Нарушение регионарного миокардиального кровотока, определенное с использованием изотопа $^{13}\text{NH}_3$
Радиоизотопное изображение SPECT Контрастная ангиография	Отсутствие захвата радиофармпрепарата в зоне инфаркта Патологическое контрастирование миокарда, то есть неспособность контрастировать миокард или пролонгированное вымывание контраста из миокарда
MPT	Гипоусиление зоны инфаркта после инъекции контраста с гадолинием
ЭКГ	Отсутствие разрешения элевации сегмента ST

<sup>3</sup> Предполагается, что эпикардиальная инфаркт-зависимая артерия проходима. Можно предположить, что эти методики отображают микрососудистую и тканевую перфузию лишь в том случае, когда инфаркт-зависимая артерия была успешно реканализована. ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; MPT — магнитно-резонансная томография.

измеренные через несколько дней после ИМ, ассоциировались с большей вероятностью смерти, ЗСН и ремоделирования желудочка после ИМ с элевацией сегмента ST (2). Они могут использоваться для оценки прогноза (рис. 3). В клинических исследованиях изучают необходимость применения специфических методов лечения ИМ с элевацией сегмента ST с повышенными уровнями МНП.

### **Эхокардиография**

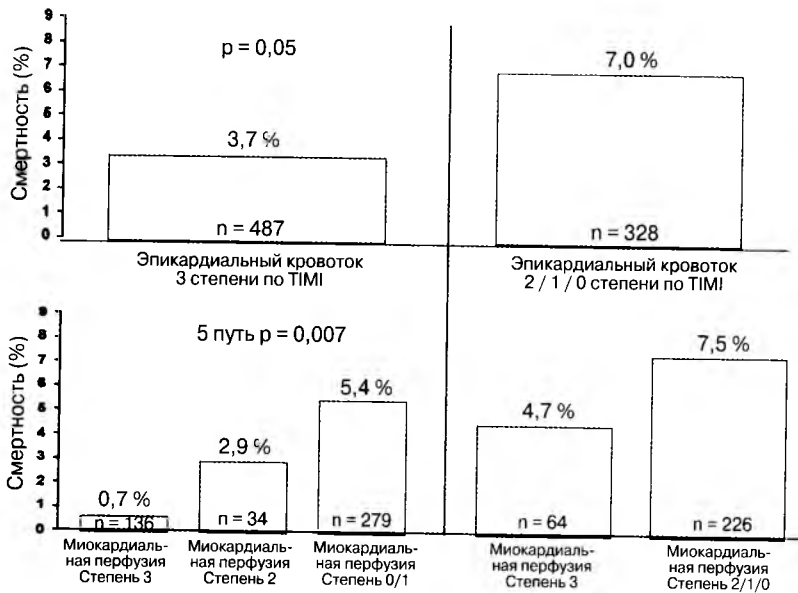
Использование портативных эхокардиографов помогает подтвердить наличие ишемии или инфаркта миокарда у пациентов с недиагностическими электрокардиограммами, особенно в ситуациях, когда быстро выполнить анализ сывороточных маркеров некроза миокарда невозможно. Наш опыт свидетельствует об особой пользе эхокардиографического исследования при наличии блокады ЛНПГ неопределенной давности или при необходимости дифференцировать перикардит или синдром ранней реполяризации от острого ИМ. Трансмуральная ишемия практически всегда сопровождается гипокинезией или акинезией соответствующих сегментов миокарда. Поэтому отсутствие региональных или глобальных нарушений сократимости миокарда является веским доказательством отсутствия трансмурального ИМ. При подозрении на расслоение аорты должна применяться трансэзофагеальная эхокардиография. В опытных руках этот метод имеет чувствительность >90% для диагностики расслоения аорты.

## **ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИМ**

### **Реперфузионная терапия**

#### **Эволюция определения «оптимальной» реперфузии**

Ранняя успешная коронарная реперфузия ограничивает размер инфаркта, уменьшает степень дисфункции ЛЖ и улучшает выживание пациентов. По крайней мере, частично эти положительные эффекты являются следствием раннего возобновления антеградного кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Ретроспективный анализ



**Рис. 4.** Взаимоотношение между эпикардиальной перфузией, миокардиальной перфузией и смертностью после назначения фибринолитика в исследовании TIMI 10B. Степень миокардиальной перфузии по TIMI измеряет степень микрососудистого кровотока во время рутинной коронарной ангиографии. Это исследование показало, что перфузия миокарда имела существенную связь со смертностью, независимо от эпикардиального кровотока. (Адаптировано из Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al., for the TIMI Study Group. The relationship of the TIMI Myocardial Perfusion Grade to mortality after thrombolytic administration. *Circulation* 2000;101:125–30.)

шести ангиографических исследований с применением различных режимов фибринолитической терапии показал, что при восстановлении нормального (степень 3 по TIMI) кровотока в инфаркт-зависимой артерии смертность на 30-й день заболевания составила 3,6%, по сравнению с 6,6% у пациентов с замедлением кровотока (степень 2 по TIMI) и 9,5% у пациентов с окклюзией артерии (степень 0 или 1 по TIMI) (3).

Даже при достижении после реперфузионной терапии нормального (степень 3 по TIMI) эпикардиального кровотока в инфаркт-зависимой артерии перфузия на уровне тканей может быть неадекватной. При использовании разных диагностических средств (табл. 1) было показано, что измерения тканевой и микрососудистой перфузии обеспечивают прогностическую информацию, не зависящую от степени кровотока по TIMI (рис. 4) (4). Например, Ito и соавт., используя миокардиальную контрастную эхокардиографию, выявили нарушение тканевой и микрососудистой перфузии у примерно трети пациентов с кровотоком 3-й степени по TIMI после первичного ЧКВ (5). У этих пациентов имелся повышенный риск возникновения ЗСН и смерти. Считается, что микрососудистая дисфункция возникает на фоне острого ИМ в результате дистальной эмболизации микротромбами, тканевого воспаления вследствие некроза миоцитов и артериолярного спазма, вызванного повреждением ткани.

Вероятно, наиболее клинически значимым показателем тканевой перфузии является простая прикроватная оценка степени разрешения элевации сегмента ST на ЭКГ в 12 отведениях. Большая степень разрешения сегмента ST ассоциируется с более высокой вероятностью достижения проходимости инфаркт-зависимой артерии и 3-й степени кровотока по TIMI (3). Кроме этого, у пациентов с нормальным эпикардиальным кровотоком, у которых сохраняется элевация сегмента ST на ЭКГ



**Рис. 5.** Абсолютное снижение смертности на 35-й день в зависимости от периода от начала симптомов до рандомизации и лечения среди 45 000 пациентов с элевацией сегмента ST или блокадой ЛНПГ. (Из Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343:311–322. Представлено с разрешения Elsevier.)

в 12 отведениях, нарушения тканевой и микрососудистой перфузии выявлялись с помощью миокардиальной контрастной эхокардиографии. Было показано также, что устойчивая элевация сегмента ST является предиктором плохого возобновления сократимости стенки в зоне инфаркта и возникновения клинических конечных точек — смерти и сердечной недостаточности (4). Таким образом, разрешение сегмента ST является интегральным показателем эпикардиальной и миокардиальной (микрососудистой) реперфузии. В результате может обеспечиваться клинически более важная оценка реперфузии, чем с помощью коронарной ангиографии.

### **Фармакологическая реперфузия**

#### **ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Время является критической детерминантой успеха любого режима фибринолитической терапии. У пациентов, получающих лечение в пределах 1 ч от начала боли в грудной клетке, смертность снижается примерно на 50%. В то же время, польза фибринолитической терапии, проведенной через 12 ч или позже после начала симптомов, очень незначительная или ее вообще нет. Проведение фибринолитической терапии на каждый час раньше позволяет уменьшить показатель смертности примерно на 1%, что трансформируется в спасение дополнительных 10 жизней на 1000 пролеченных пациентов. На рисунке 5 проиллюстрирована критическая зависимость эффекта от времени назначения фибринолитической терапии.

Способность фибринолиза уменьшать смертность показана во многих плацебо-контролируемых исследованиях с использованием стрептокиназы, анистреплазы (APSAC) и т-АП. Этот положительный эффект сохранялся, по крайней мере, в течение 10 лет наблюдения в динамике. В обзоре «Fibrinolytic Therapy Trialists» («Исследователи фибринолитической терапии»), в который включили все большие плацебо-контролируемые исследования, у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, получивших лечение в пределах первых 12 ч после начала симптомов, абсолютное снижение смертности составило 2,6% (6). Фибринолиз также очень полезен

пациентам, поступающим с блокадой ЛНПГ и определенным клиническим анамнезом относительно острого ИМ. Однако пациентам без элевации сегмента ST или блокады ЛНПГ фибринолиз не приносит пользы и даже может навредить.

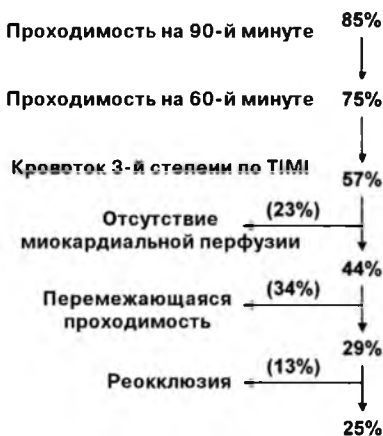
### **СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Все фибринолитические препараты, которые доступны либо проходят клинические исследования, являются активаторами плазминогена. Все они действуют энзиматически, непосредственно или непрямо, чтобы превратить молекулу плазминогена с одной цепью в молекулу плазмина с двойной цепью, имеющего мощную внутреннюю фибринолитическую активность.

Начальное описание фибринолитической терапии для ИМ с элевацией ST относилось к внутрикоронарному назначению стрептокиназы — неферментного протеина, продуцируемого  $\beta$ -гемолитическим стрептококком. Стрептокиназа формирует активаторный комплекс с плазминогеном, что приводит к расщеплению последнего и последующему формированию плазмина. Плазмин приводит к деградации фибрина и фибриногена, а также прокоагулянтных факторов V и VIII. В исследованиях GISSI и ISIS-2 назначение стрептокиназы при развивающемся ИМ снижало смертность, по сравнению со стандартной (без реперфузии) терапией. Повторного назначения стрептокиназы нужно избегать, по крайней мере, в течение 4 лет (а лучше всегда), поскольку у большинства пациентов образуются потенциально нейтрализующие антитела и имеется риск анафилаксии.

Возможность улучшения выживания при использовании более специфических фибринолитических препаратов, таких как альтеплаза (т-АП), была показана уже в первом исследовании TIMI. В нем проходимость инфаркт-зависимой артерии имели почти в два раза больше пациентов, рандомизированных для приема т-АП, чем для приема стрептокиназы. Кроме того, эффект ранней и продолжительной проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии на смертность оценивали в исследовании GUSTO, которое началось в 1989 г. В исследовании GUSTO (7) непосредственно сравнивали четыре тромболитических режима: «ускоренное» введение т-АП и сопутствующее внутривенное применение гепарина, стрептокиназа и внутривенно гепарин, стрептокиназа с подкожным введением гепарина, а также комбинация т-АП и внутривенного введения гепарина. Режим ускоренного введения т-АП и гепарина позволил достичь наилучшей проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии на 90-й минуте и сопровождался самой низкой смертностью. Снижение смертности на 14%, ассоциированное с введением т-АП, по сравнению с приемом стрептокиназы, было высоко значимым ( $p = 0,001$ ), хотя и отмечено увеличение количества геморрагических инсультов (0,7% после введения т-АП, в отличие от 0,5% на фоне стрептокиназы). При сравнении чистой клинической пользы (смерть или инвалидизирующий инсульт) на фоне различных режимов т-АП все равно имел четкие преимущества по сравнению с тремя другими режимами (на 9 меньше случаев смерти или инвалидизирующего инсульта на 1000 пациентов, леченных т-АП). При применении т-АП реже встречались и другие осложнения острого ИМ, в частности аллергические реакции, ЗСН, кардиогенный шок, а также предсердные и желудочковые аритмии.

Принимая во внимание важность быстрой реперфузии, можно было бы ожидать, что более агрессивный режим фибринолитической терапии, с достижением у большего количества пациентов ранней проходимости инфаркт-зависимой артерии, ассоциируется со снижением смертности. Однако при использовании традиционных режимов фибринолитической терапии ранней и продолжительной реперфузии



**Рис. 6.** Ограничения нынешних режимов фибринолитической терапии. (Из Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;87:1792–1805.)

не удавалось достичь практически у половины пациентов (рис. 6). Кроме того, еще у 10–30% возникает повторная окклюзия. В результате этого в последние годы усилия были сконцентрированы на разработку новых фибринолитиков, антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов с целью достижения более ранней и продолжительной реперфузии.

Молекулярная модификация структуры рекомбинантного тканевого активатора плазминогена позволила создать препараты, такие как ретеплаза и тенектеплаза, с более длительным периодом полужизни в плазме, обеспечивающим возможность упрощенного режима назначения, из одного или двух болюсов (табл. 2). Однако, несмотря на эти более благоприятные фармакологические характеристики, в клинических исследованиях третьей фазы не наблюдалось улучшения показателей смертности на 30-й день заболевания. Ретеплаза вводится в виде двойного болюса и имеет ограниченную специфичность к фибрину. Эффективность и профили риска применения этого препарата напоминают таковые при «ускоренном» введении т-АП в исследовании GUSTO III (8). Однако ретеплазу назначать легче, чем т-АП, а этот фактор может предотвращать ошибки дозирования и, возможно, уменьшить период «дверь-игла». В исследовании ASSENT II (9) показана эквивалентность эффекта и частоты возникновения внутрисерепных кровоизлияний при применении единственного болюса тенектеплазы и т-АП. Одним из потенциальных преимуществ тенектеплазы, по сравнению с другими препаратами, является специфичность к фибрину, обеспечивающая снижение на 20% других (не внутрисерепных) кровотечений, по сравнению с т-АП.

В целом, умеренные преимущества тенектеплазы или ретеплазы, по сравнению с т-АП, определяются более удобным режимом дозирования. Неспособность этих препаратов улучшить клинические исходы, по сравнению с ускоренным режимом введения альтеплазы (рис. 7), позволяет предположить, что мы достигли терапевтического плато при использовании монотерапии фибринолитиками.

**Таблица 2**  
**Тромболитические препараты, которые сегодня используются в клинике**

	<i>Альтеплаза</i>	<i>Ретеплаза</i>	<i>Тенектеплаза</i>	<i>Стрептокиназа</i>
Фибрин-селективные	+++	++	+++	–
Период полужизни	5 мин	14 мин	17 мин	20 мин
Доза	Болюс 15 мг; после этого 0,75 мг/кг в течение 30 мин; после этого 0,5 мг/кг в течение 60 мин (максимальная общая доза 100 мг)	Две болюсные дозы по 10 единиц, введенные с промежутком в 30 мин	0,53 мг/кг в виде единого болюса	1,5 млн единиц в течение 30–60 мин
Коррекция по весу	Частичная	Нет	Да	Нет
Вспомогательный гепарин	Да	Да	Да	Нет
Возможная аллергия	Нет	Нет	Нет	Да
Кровоток 2–3-й степени по TIMI (на 90-й мин)	80%	80%	80%	60%
Кровоток 3-й степени по TIMI (на 90 мин)	55–60%	60%	55–65%	32%
Эффективность по сравнению с т-АП	НИ	Подобная	Эквивалентная	1% ↑ Смертность
Безопасность	НИ	Подобная	Подобная частота ВЧК ↓ другие кровотечения	↓ ВЧК ↓ все кровотечения
Стоимость	+++	+++	+++	+

НИ — не имеется; ВЧК — внутривенные кровоизлияния.

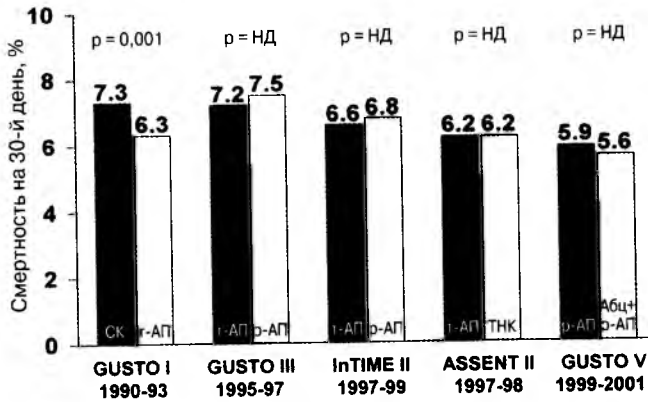
Это свидетельствует о важности дальнейшей оценки дополнительного назначения новых антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов либо интервенционных реперфузионных стратегий при ИМ с элевацией сегмента ST.

### **Комбинированная терапия с ингибиторами GP IIb/IIIa и сниженной дозой фибринолитиков**

Осознание ключевой роли тромбоцитов в патофизиологии ИМ с элевацией сегмента ST позволило лучше понять ограничения монотерапии фибринолитиками. Считается, что фибринолитики действуют лишь на один компонент сгустка и активируют тромбоциты. Тромбоциты индуцируют высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа,  $\alpha$ -2 антиплазмина и тромбоспандина  $A_2$ , способствующих тромбозу и вазоконстрикции. Фибринолитики также усиливают активацию фибрина через экспозицию связанного с тромбом тромбина (10). Финальным общим путем для агрегации тромбоцитов является гликопротеиновый (GP) рецептор тромбоцитов IIb-IIIa. Блокируя этот финальный общий путь агрегации тромбоцитов и образование опосредованных через фибриноген перекрестных связей, ингибирование рецептора GP IIb-IIIa может способствовать дезагрегации изобилирующего тромбоцитами тромба (10).

Доклинические исследования позволили предположить, что использование ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa вместе с тромболитическими препаратами ускоряет реперфузию и снижает риск повторной окклюзии. Комбинация тромболитического препарата в сниженной дозе и ингибитора рецепторов GP IIb-IIIa оценивалась в исследовании TIMI 14 — исследовании второй фазы с целью определения диапазона дозы и его подтверждения. Частота достижения кровотока 3-й степени по TIMI в инфаркт-зависимой артерии была существенно выше на 60-й и 90-й минуте у пациентов,





**Рис. 7.** Результаты больших клинических исследований, в которых сравнивались различные режимы фибринолитической терапии. Обратите внимание на стабильное снижение смертности на протяжении десятилетия и на отсутствие улучшения показателей смертности при использовании новых фибринолитических препаратов. (Абц — абциксимаб; СК — стрептокиназа; т-АП — альтеплаза; р-АП — ретеплаза; ТНК — тенектеплаза).

получавших половинную дозу т-АП и абциксимаб (соответственно 72 и 77%) (11). Кроме этого также улучшилось возвращение сегмента ST к изолинии, даже у пациентов с кровотоком 3-й степени по TIMI. На основании этого можно предполагать о дополнительной пользе комбинированной терапии относительно улучшения микрососудистой перфузии. Частота серьезных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была сходной между группами комбинированного лечения (т-АП и абциксимаб) и монотерапии т-АП. В последующих исследованиях наблюдались лишь незначительные тенденции в увеличении частоты достижения кровотока 3-й степени по TIMI при использовании половинной дозы ретеплазы (TIMI 14 и SPEED) и тенектеплазы в исследованиях ENTIRE-TIMI 23, INTEGRITI-TIMI 20 и FASTER-TIMI 24.

Несмотря на то, что в этих исследованиях выявлено лишь умеренное увеличение количества пациентов с кровотоком 3-й степени по TIMI, уже проводились более крупные исследования с клиническими конечными точками. В исследовании GUSTO-V изучали смертность у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которые были рандомизированы для введения либо обычной дозы ретеплазы и гепарина, либо комбинации половинной дозы ретеплазы, абциксимаба и сниженной дозы гепарина (12). В исследование включили 16 588 пациентов в пределах 6 ч от начала ИМ с элевацией сегмента ST. На 30-й день первичная конечная точка смертности от всех причин не отличалась существенно в группах ретеплазы и комбинированного применения ретеплазы и абциксимаба. Хотя при комбинированном лечении существенно снизилась частота случаев повторного ИМ и ургентного ЧКВ в первые 7 дней, по сравнению с монотерапией фибринолитиком, это не привело к улучшению показателей смертности через 1 год (12). В целом не выявлено отличий частоты внутричерепных кровоизлияний, однако частота других кровотечений, трансфузий и тромбоцитопений была выше в группе комбинированного лечения (рис. 8).

Исследование ASSENT-3 было многоцентровым, рандомизированным, с участием 6095 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, рандомизированных для одного из трех режимов лечения: полная доза тенектеплазы и эноксапарин; половинная доза тенектеплазы, абциксимаб и низкая доза нефракционированного гепарина (НФГ) или полная доза тенектеплазы плюс НФГ (13). Ниже мы будем обсуждать режим



**Рис. 8.** Комбинированная терапия со сниженной дозой ретеплазы и абциксимабом в исследовании GUSTO-V привела к увеличению частоты неинтракраниальных кровотечений. (Адаптировано из источника 11.)

тенектеплазы с эноксапарином. Результаты для комбинированной терапии (половинная доза тенектеплазы и абциксимаб) были фактически идентичными таковым в исследовании GUSTO-V: частота нефатальных повторных ишемических событий была меньше, но при этом не отмечали снижения смертности, а частота кровотечений была повышена. Особенно важно то, что оба исследования, GUSTO-V и ASSENT-3, продемонстрировали повышение частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов старше 75 лет на фоне комбинированной терапии. В целом, несмотря на многообещающие результаты исследований II фазы, в исследованиях адекватного объема с клиническими конечными точками комбинация ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa со сниженными дозами фибринолитиков не имела преимуществ по сравнению с монотерапией фибринолитиком. Такие комбинированные режимы не могут быть рекомендованы, помимо проходящих клинических исследований, и они противопоказаны у пожилых пациентов. Будущие исследования позволят оценить возможную роль таких режимов при облегченном ЧКВ (см. далее подраздел «Механическая перфузия»).

### **Дополнительная терапия нефракционированным гепарином и низкомолекулярным гепарином**

При остром ИМ с элевацией сегмента ST НФГ также является важным дополнительным препаратом, позволяющим снизить частоту реокклюзий после назначения т-АП. Хотя на 90-й минуте не было выявлено отличий проходимости инфаркт-зависимой артерии, в период между 18 часами и 5 днями проходимость лучше у пациентов, рандомизированных в группу внутривенного гепарина. Можно предположить, что полезный эффект гепарина — это результат снижения частоты реокклюзий, а не усиления фибринолиза. Кроме этого, самая высокая частота долгосрочной проходимости достигнута при проведении эффективной антикоагуляции до достижения целевого диапазона активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) 50–70 с.

Недавно появились доказательства того, что важным фактором риска возникновения внутричерепного кровоизлияния также является доза внутривенного гепарина. Поэтому в рекомендациях АСС/АНА предложено применять сниженную дозу гепа-

рина вместе с т-АП, р-АП или тенектеплазой — болюс 60 ед./кг (максимум 4000 ед.) и инфузию 12 ед./кг/ч (максимум 1000 ед./ч).

Роль гепарина после введения стрептокиназы или анистреплазы (APSAC) определена не так четко. В исследовании GUSTO-I проходимость инфаркт-зависимой артерии у пациентов, получивших стрептокиназу и внутривенный или подкожный гепарин, была сходной на 90-й минуте и через 24 ч. Однако в случае введения гепарина внутривенно через 5-7 дней проходимость существенно улучшалась (85% по сравнению с 72%,  $p = 0,04$ ). Тем не менее, общая смертность и частота повторных инфарктов были аналогичными в этих двух группах. Поэтому применение внутривенного гепарина может считаться необязательным у пациентов, получающих лечение стрептокиназой. Показано, что подкожный гепарин не имеет пользы относительно предупреждения повторного ИМ или смерти.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) создаются путем деполимеризации стандартного, нефракционированного гепарина и селекции фрагментов с более низкой молекулярной массой. По сравнению с нефракционированным гепарином, который проявляет практически одинаковую активность против факторов IIa и Xa, НМГ имеют повышенное соотношение активности анти-Xa к анти-IIa: либо 2 : 1 (дальтепарин), либо 3 : 1 (эноксапарин или надропарин). Считается, что более выраженное угнетение фактора Xa определяет более выраженное антикоагулянтное действие НМГ, по сравнению с НФГ. Высокая биодоступность и воспроизводимый антикоагулянтный эффект НМГ позволяют назначать их подкожно, без мониторинга системы коагуляции. Хотя это является преимуществом у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, длительный период полужизни НМГ может быть недостатком в раннем периоде ИМ с элевацией сегмента ST, когда планируется фибринолитическая терапия или первичное ЧКВ.

В исследовании ASSENT-3 оценивали потенциальную роль НМГ в комбинации с фибринолитической терапией. Как описано раньше, 6095 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST были рандомизированы для введения полной дозы тенектеплазы и эноксапарина, комбинации сниженной дозы тенектеплазы, абциксимаба и НФГ или полной дозы тенектеплазы с НФГ (13). В группе эноксапарина этот препарат вводили вплоть до выписки из госпиталя, тогда как в группе НФГ — лишь 48 ч. Указанная особенность дизайна исследования привела к существенной его критике. В группе применения тенектеплазы в полной дозе и эноксапарина совокупную конечную точку случаев смерти, внутригоспитального повторного ИМ или рефрактерной ишемии на 30-й день заболевания регистрировали существенно реже, по сравнению с группой применения тенектеплазы и НФГ (соответственно 11,4 и 15,4%;  $p = 0,0002$ ) (13). Частота внутрисердечных кровоизлияний была сравнимой в двух ветвях лечения. Основной положительный эффект эноксапарина состоял в предупреждении нефатального рецидивирующего ИМ. Однако этот показатель довольно сложно интерпретировать, поскольку длительность терапии эноксапарином была большей, чем НФГ. Сходные результаты были получены в исследовании ENTIRE-TIMI-23.

Хотя результаты исследований ENTIRE-TIMI-23 и ASSENT-3 позволили предположить, что эноксапарин может быть потенциальной заменой НФГ при многих фармакологических стратегиях реперфузии у пациентов с ИМ с элевацией ST, после опубликования результатов исследования ASSENT-3 PLUS возникла некоторая настороженность. В продолжении исследования ASSENT-3 оценивали безопасность и применимость реперфузионной терапии комбинацией тенектеплазы и эноксапарина в достационарных условиях (14). В этом исследовании 1639 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST были рандомизированы в группы лечения тенектеплазой в комбинации с эноксапарином либо НФГ. Наблюдали тенденцию к снижению

совокупной конечной точки случаев смерти в течение 30 дней или внутригоспитальных повторных инфарктов в группе эноксапарина. В то же время, у этих пациентов риск возникновения инсульта и внутричерепных кровоизлияний был выше, чем у больных, принимавших НФГ. Повышенный риск инсульта и внутричерепных кровоизлияний наблюдался исключительно у пожилых пациентов (>75 лет). В целом, имеется недостаточно сведений для того, чтобы рекомендовать эноксапарин как дополнение к реперфузионной терапии при ИМ с элевацией сегмента ST. Требуется большее количество данных, чтобы определить эффективность и безопасность эноксапарина в комбинации с фибринолитиками у пожилых пациентов. В продолжающемся исследовании III фазы EXTRACT доза эноксапарина была снижена для пациентов в возрасте больше 75 лет. В это исследование будет вовлечено более 21 000 пациентов. Оно должно окончательно определить роль эноксапарина в дополнение к фибринолизу.

### **ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА**

Оценке прямых ингибиторов тромбина также уделено достаточно внимания. Одним из таких препаратов является антикоагулянт гирудин, связываемый в соотношении 1:1 с тромбином, представляющим последний шаг в коагуляционном каскаде. Хотя в исследовании TIMI 9B применение гирудина снизило частоту повторных ИМ после тромболитической терапии, не наблюдалось отличий по совокупной первичной конечной точке случаев смерти, ИМ или тяжелой ЗСН/шока через 30 дней. В исследовании GUSTO IIb сравнивали применение гирудина и нефракционированного гепарина более чем у 12 000 пациентов во всем спектре острых коронарных синдромов. Выявлено снижение частоты повторных инфарктов (5,4% по сравнению с 6,3%;  $p = 0,04$ ), и лишь тенденцию к уменьшению количества случаев смерти или ИМ за 30 дней (8,9% по сравнению с 9,8%,  $p = 0,06$ ) (15). В исследовании HERO-2 оценивали эффективность бивалирудина — синтетического полипептида, формирующего временный высокоаффинный стоиχειометрический комплекс с тромбином (16). В этом исследовании бивалирудин сравнивали с НФГ у более 17 000 пациентов, получавших стрептокиназу. Не выявлено отличий по первичной конечной точке случаев смерти через 30 дней заболевания. В то же время, наблюдали снижение на 30% частоты новых ИМ в группе бивалирудина через 96 ч, и этот положительный эффект сохранялся вплоть до 30 дней. В группе бивалирудина наблюдали небольшое, но статистически значимое увеличение количества кровотечений средней тяжести, по сравнению с гепарином, а также подобную тенденцию к увеличению частоты тяжелых кровотечений (0,7% по сравнению с 0,5%,  $p = 0,07$ ). Таким образом, данные многих исследований не свидетельствуют в пользу применения прямых ингибиторов тромбина как замены НФГ у пациентов, получающих фибринолитическую терапию.

### **СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Фибринолитическая терапия показана пациентам, поступающим в пределах 12 ч от начала симптомов заболевания, при условии, что у них имеется элевация сегмента ST (или новая блокада ЛНПГ) и у них нет противопоказаний для тромболитической терапии (табл. 3). Менее четкими являются показания относительно пациентов в возрасте более 75 лет, поступающих в период от 12 до 24 ч от начала острого ИМ, если сохраняется боль, а также таковых с повышением АД, но наличием ИМ высокого риска. Пациенты не должны получать фибринолитик, если период от начала симптомов до начала лечения превышает 24 ч или если имеется лишь депрессия сегмента ST.

**Таблица 3**  
**Противопоказания к тромболитической терапии**

<i>Абсолютные противопоказания</i>	<i>Относительные противопоказания</i>
Активное внутреннее кровотечение	Постоянное АД >180/110 мм рт. ст.
Анамнез кровоизлияния в ЦНС	Анамнез инсульта или артерио-венозной аномалии
Любой инсульт в пределах последнего года	Известный кровотоочивый диатез
Недавняя травма головы или опухоль ЦНС	Активная пептическая язва
Подозрение на расслоение аорты	Пролиферативная диабетическая ретинопатия?
	Пролонгированная реанимация
	Экспозиция в анамнезе к стрептокиназе или APSAC (от 5 дней до 2 лет) или аллергическая реакция в анамнезе
	Беременность
	Большая операция или травма в пределах 2 недель
	Использование антикоагулянта
	Пункция сосуда, который не подлежит компрессии

ЦНС — центральная нервная система; АД — артериальное давление; APSAC — anisolyated plasminogen strep-tokinase activator complex (анистреплаза).

### **ОГРАНИЧЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Современные режимы фибринолитической терапии позволяют достичь проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии (кровоток 2-й или 3-й степени по TIMI) примерно у 80% пациентов, однако полная реперфузия (кровоток 3 степени по TIMI) достигается лишь в 50–60% случаев (рис. 6). Как описано раньше, неполная реперфузия ассоциируется с плохим прогнозом. В дополнение к этому, даже после успешного фибринолиза у 10–30% пациентов наблюдаются реокклюзия инфаркт-зависимой артерии и повторный ИМ на протяжении последующих 3 месяцев (3). Реокклюзия и реинфаркт ассоциируются с двух-трехкратным увеличением смертности. Несмотря на широкую доступность фибринолитических препаратов, большинство пациентов, поступающих в стационар с ИМ с элевацией сегмента ST, не получают этого вида лечения. Непропорциональное количество пациентов, которым должна проводиться тромболитическая терапия, включает женщин, пожилых пациентов, а также пациентов с перенесенным ранее ИМ, многососудистым поражением коронарных артерий или сниженной систолической функцией ЛЖ.

Наконец, наиболее распространенным осложнением фибринолитической терапии является кровотечение. Большое кровотечение по критериям TIMI возникает у 5–15% пациентов. Наихудшие последствия вызывает внутричерепное кровоизлияние. У большинства пациентов оно приводит к смерти, а практически у всех выживших — к инвалидизации. В больших клинических исследованиях внутричерепное кровоизлияние возникало после тромболитической терапии у 0,6–1,4% пациентов. Риск возникновения внутричерепного кровоизлияния особенно высокий у пожилых людей (и особенно у пожилых женщин) и лиц со сниженной массой тела.

### **Механическая реперфузия**

#### **Первичное ЧКВ**

Относительно новый метод достижения коронарной реперфузии состоит в проведении неотложного, или «первичного», чрескожного коронарного вмешательства. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалась как фармакологическая, так и механическая реперфузия у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. В метаанализе 23 рандомизированных контролируемых

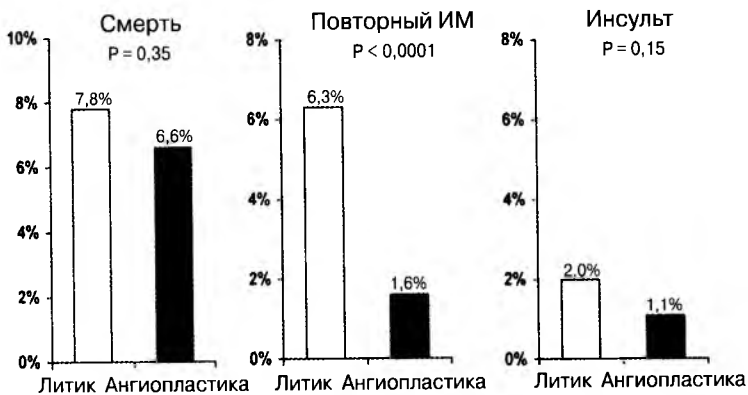
**Таблица 4**  
**Итог 23 рандомизированных исследований первичной ангиопластики**  
**по сравнению с тромболитической терапией**

<i>Группа исследования</i>	<i>ЧТКА</i>	<i>Тромболитическая терапия</i>	<i>Показатель p</i>
Смертность			
Краткосрочная	7%	9%	0,0002
Отдаленная	9,6%	12,8%	0,0019
Нефатальный ИМ			
Краткосрочный	3%	7%	< 0,0001
Отдаленный	4,8%	10%	< 0,0001
Все инсульты			
Краткосрочные	1%	2%	0,0004
Отдаленные	*	*	
Смерть, нефатальный ИМ или инсульт			
Краткосрочные	8%	19%	<0,0001
Отдаленные	12%	19%	<0,0001

\*Нет данных.

исследований оценивались кратковременные и отдаленные клинические события у 3872 пациентов, которым проводилось первичное ЧКВ, и у 3867, получавших тромболитическую терапию (18). Первичное ЧКВ имело преимущества по сравнению с тромболитической терапией относительно снижения смертности, предупреждения нефатального реинфаркта и инсульта, а также комбинированной конечной точки — суммы случаев смерти, нефатального реинфаркта и инсульта (табл. 4). Особенно впечатляло снижение смертности и рецидивирующего ИМ. ЧКВ оставалось лучшим вариантом лечения, чем тромболитическая терапия, и при долгосрочном наблюдении. Эти результаты соответствуют результатам предыдущих метаанализов, в которых сравнивалась фибринолитическая терапия с первичным ЧКВ.

В недавних клинических исследованиях, проведенных у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, пытались оценить эффект первичного ЧКВ в определенных подгруппах пациентов. Относительная польза первичного ЧКВ наибольшая у пациентов самого высокого риска. Это пациенты с кардиогенным шоком, инфарктом правого желудочка, большим передним ИМ, а также пациенты пожилого возраста (частично вследствие повышения частоты внутривенного кровоизлияния при тромболитической терапии). Первичное ЧКВ традиционно выполнялось лишь в госпиталях с хирургической поддержкой, что связано с возможностью возникновения осложнений, требующих неотложного проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). Однако частота выполнения неотложного АКШ после первичного ЧКВ сейчас составляет менее 0,5%. Расслоение коронарной артерии и ее внезапное закрытие можно эффективно устранить с помощью внутрикоронарных стентов. В исследовании C-PORT изучалось, может ли первичное ЧКВ безопасно выполняться в госпиталях, где есть катетеризационная лаборатория, но нет возможности выполнить кардиохирургическое вмешательство. В исследование включили 451 пациента с ИМ с элевацией сегмента ST длительностью менее 12 ч, у которых целесообразно проведение тромболитической терапии. Частота совокупной конечной точки смерти, реинфаркта и инсульта была снижена в группе первичного ЧКВ как через 6 недель, так и через 6 месяцев после того ИМ, по поводу которого выполняли ЧКВ (19). Хотя это исследование было небольшим и не имело достаточной мощности, оно позволяет предположить возможность безопасного, быстрого и эффективного выполнения ЧКВ в обычных госпиталях после успешного внедрения программы инвазивного лечения, даже если в этих центрах не выполняются плановые ЧКВ или кардиохирургические вмешательства.



**Рис. 9.** Результаты рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивался перевод в другой госпиталь для выполнения первичного ЧКВ с выполнением фибринолиза на месте (DANAMI 2). (Адаптировано из Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K for the DANAMI 2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–742.)

Недавно были проведены клинические исследования, в которых оценивалась целесообразность ургентного перевода пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST в центры, где выполняются ЧКВ, по сравнению с назначением фибринолитической терапии на месте без перевода пациента. Анализ исследований DANAMI-2, PRAGUE-2 и Air PAMI выявил преимущества механической перфузии в другом центре, по сравнению с фибринолитической терапией на месте, относительно влияния на комбинированную конечную точку — сумму случаев смерти, реинфаркта или инсульта (рис. 9). Во всех трех исследованиях, изучавших эффективность транспортировки пациентов, выявлена сходная частота нежелательных событий в группе ЧКВ (8–8,5%) и в группе фибринолитической терапии (13,5–15%), что свидетельствовало о снижении комбинированной конечной точки на 40–50%. Совокупные данные позволяют предположить, что механическая реперфузия снижает совокупную конечную точку смерти, реинфаркта и инсульта. Кроме этого, частота внутричерепных кровоизлияний фактически сводится к нулю при проведении первичного ЧКВ, по сравнению с тромболизисом.

### ВНУТРИКОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ

При выполнении планового ЧКВ использование внутрикоронарных стентов снижает риск ранней реокклюзии и рестеноза. Этот метод исследовался при лечении ИМ с элевацией сегмента ST. В первом исследовании, в котором сравнивались стенты с баллонной ангиопластикой, 900 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST во время проведения первичного ЧКВ были рандомизированы в группу первичной баллонной ангиопластики или имплантации покрытого гепарином стентирования. Хотя не было выявлено отличий частоты смерти, реинфарктов или инсульта, случаи реокклюзии и рестеноза в течение 6 месяцев возникали реже в группе стентирования. Недавнее исследование выявило тенденцию к снижению показателей смертности в течение 6 месяцев после первичного стентирования, в противовес баллонной ангиопластике. Кроме этого, наблюдалось существенное уменьшение числа других серьезных нежелательных событий (20).

Недавно в клиническую практику были введены стенты, покрытые полимерами, которые выделяют антипролиферативные вещества. Эти элютинг-стенты существенно снижают частоту рестеноза внутри стента, по сравнению с традиционными стентами

из оголенного металла, после рутинного ЧКВ. Хотя данные относительно применения элутинг-стентов в условиях первичного ЧКВ ограничены, недавнее наблюдательное исследование продемонстрировало отличный профиль безопасности и очень низкую частоту рестенозов в случае использования этих новых стентов у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Существует высокая вероятность того, что через короткий период элутинг-стенты станут стандартом лечения в условиях выполнения первичного ЧКВ.

### **ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ GP IIb-IIIa КАК ДОПОЛНЕНИЕ К МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕПЕРFUЗИИ**

Вначале было выявлено, что ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa снижают частоту ишемических осложнений при ургентном и плановом ЧКВ. В результате эти препараты оценивали у пациентов, подвергающихся механической и фармакологической реперфузии. В недавнем исследовании ADMIRAL терапия абциксимабом, начатая перед первичным ЧКВ с установкой стента, улучшала клинические исходы у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST (21). В этом исследовании с участием 300 пациентов сравнивали первичное ЧКВ с предварительным лечением абциксимабом и без него. В группе абциксимаба выше была частота успеха вмешательства, ниже — частота реокклюзии, лучше — эпикардальный кровоток и существенно ниже — частота нежелательных клинических событий. Самым большим исследованием влияния ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa в условиях проведения первичного ЧКВ было исследование CADILLAC с участием 2082 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Этим пациентам рандомизировали в группы изолированной первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА); первичной ЧТКА и абциксимаба, изолированного стентирования или стентирования и абциксимаба. Серьезные нежелательные события возникли у 20% пациентов из группы первичной ЧТКА, 16,5% пациентов из группы первичной ЧТКА и абциксимаба, 11,5% из группы изолированного стентирования и 10,2% пациентов из группы стентирования и абциксимаба ( $p < 0,001$ ) (20). Как мы уже отмечали раньше, авторами этого исследования было высказано предположение, что имплантация стента должна быть преимущественной стратегией реперфузии. В дополнение к этому, комбинация абциксимаба и стентирования обеспечивает умеренное, но статистически существенное снижение необходимости повторной реваскуляризации через 6 месяцев (табл. 5). Эти исследования свидетельствуют об устойчивой пользе применения ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa у пациентов, которым проводится механическая реперфузия.

### **«СПАСАЮЩЕЕ» ЧКВ**

Поскольку неудача фибринолитической терапии ассоциируется с повышением частоты заболеваемости и смертности, у таких пациентов часто выполняется «спасающее» ЧКВ. Данные в пользу применения «спасающего» ЧКВ у пациентов с персистирующей окклюзией инфаркт-зависимой артерии ограничены. Однако вся полнота доказательств свидетельствует в пользу его проведения у пациентов среднего или высокого риска, у которых после фибринолитической терапии сохраняется окклюзия инфаркт-зависимой коронарной артерии. Вероятно, относительная польза «спасающего» ЧКВ увеличилась в последние годы, в связи с широким использованием внутрикоронарного стентирования и ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa.

Установление кандидатов для спасительного ЧКВ остается проблемой для клиницистов, поскольку имеются ограничения неинвазивных параметров, определяющих успех либо неудачу фибринолитической терапии. Мы рекомендуем выполнение



**Таблица 5**  
**Клинические исходы в исследовании CADILLAC через 6 месяцев**

	ЧТКА (n = 518)	ЧТКА + Абц (n = 528)	Стент (n = 512)	Стент + Абц (n = 524)	Показатель p
Смерть	4,5%	2,5%	3,0%	4,2%	0,23
Рецидивирующий ИМ	1,8%	2,7%	1,6%	2,2%	0,64
Церебрососудистые события	0,2%	0,2%	0,4%	0,4%	0,88
Реваскуляризация целевого сосуда	16,9%	14,8%	8,9% <sup>a</sup>	5,7% <sup>a</sup>	< 0,001

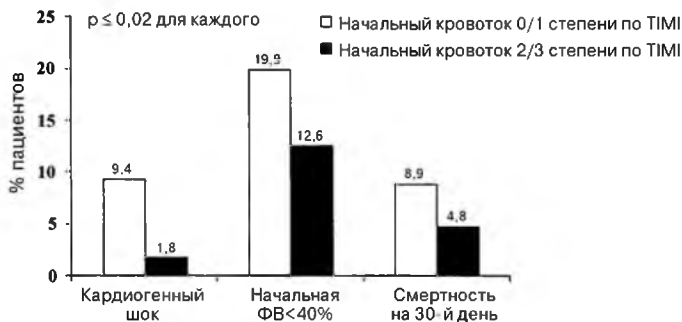
<sup>a</sup> p < 0,001 по сравнению с любой группой ЧТКА. ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; Абц — абцксимаб.

ургентной реваскуляризации и ЧКВ всем пациентам с персистирующей элевацией сегмента ST и продолжающейся болью в грудной клетке через 90–120 мин после введения фибринолитика, кроме случаев с особенно низким риском возникновения осложнений. Если боль в грудной клетке прекратилась, но сохраняется элевация сегмента ST, также нужно рассматривать проведение ургентной катетеризации, особенно у пациентов с высокой степенью риска, таких как пациенты пожилого возраста, с передним ИМ или сахарным диабетом. Дополнительная информация может быть получена посредством оценки ранних уровней сердечных маркеров, особенно миоглобина. Быстрое повышение миоглобина сыворотки (соотношение уровней миоглобина на 60-й минуте и исходно >4,0) позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью наличия проходимой инфаркт-зависимой коронарной артерии. У этих пациентов необходимость в проведении ургентной катетеризации отсутствует, даже если имеется персистирующая элевация сегмента ST.

### **Рутинное применение неотложного ЧКВ после фибринолитической терапии — «облегченное» ЧКВ**

Хотя использование «спасающего» ЧКВ у пациентов с подозрением на неудачу фибринолиза является общепринятым, продолжалась длительная дискуссия относительно роли ЧКВ после явно успешной фибринолитической терапии. В конце 1980-х годов в исследованиях ECGS, TAMI-1 и TIMI 2A не было выявлено пользы относительно показателей смертности, реинфаркта или проходимости сосуда у пациентов, рандомизированных для ранней инвазивной стратегии (неотложная катетеризация и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) соответствующих повреждений) после назначения фибринолитической терапии.

С момента опубликования результатов этих исследований в интервенционной кардиологии произошел впечатляющий прогресс. Внутрикоронарное стентирование существенно уменьшило частоту внезапного закрытия сосуда после ЧТКА, потребность в выполнении ургентного АКШ по причине неудачи ЧТКА и потребность в повторном вмешательстве на целевом сосуде вследствие рестеноза. Использование ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa дополнительно снизило частоту осложнений после плановых и ургентных процедур. Кроме того, параллельно улучшилось состояние мест, через которые осуществлялся доступ к сосудам. Применяемые в настоящее время артериальные канюли имеют меньшие размеры, их удаляют раньше после ЧКВ; во время процедуры используется меньшее количество гепарина; также разработаны новые чрескожные закрывающие приспособления, позволяющие снизить частоту локальных кровотечений в месте доступа. Совокупность всех этих факторов улучшила эффективность процедуры, снизила частоту осложнений и возобновила энтузиазм среди интервенционных кардиологов относительно выполнения вспомогательного ЧКВ после фибринолиза.



**Рис. 10.** Спонтанная реперфузия перед выполнением первичного чрескожного коронарного вмешательства обеспечивает улучшение клинических исходов. В частности, уменьшилось количество случаев кардиогенного шока, лучше сохранялась функция левого желудочка и снизилась смертность. ФВ — фракция выброса. (Адаптировано из Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85: 13–18.)

Специальным термином «облегченное» ЧКВ обозначено применение фармакологического режима реперфузии по пути в катетеризационную лабораторию для выполнения «первичного» ЧКВ. Обоснование для облегченного ЧКВ следующее. Во-первых, хорошо известно, что пациенты, прибывающие в катетеризационную лабораторию с проходимой инфаркт-зависимой коронарной артерией перед проведением «первичного» ЧКВ, либо вследствие спонтанного фибринолиза, либо фармакологической реперфузии имеют чрезвычайно низкий риск смерти (рис. 10). Во-вторых, четко известно, что различные препараты, включая фибринолитики (в полной или половинной дозе), ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa или их сочетание увеличивают вероятность ранней реперфузии. И, наконец, известно, что после начальной успешной фибринолитической терапии реокклюзия и реинфаркты встречаются довольно часто, в отличие от первичного ЧКВ, которое ассоциируется с очень низкой частотой реокклюзии и реинфаркта. Поэтому назначение режима фармакологической реперфузии *перед* выполнением первичного ЧКВ может увеличить вероятность реперфузии еще до ЧКВ, свести к минимуму некроз миокарда и увеличить шанс на отличный долгосрочный результат ЧКВ.

Результаты исследования РАСТ свидетельствуют о безопасности безотлагательного ЧКВ после проведения монотерапии фибринолитиком (22). В этом исследовании пациентов рандомизировали в группы применения т-АП в сниженной дозе либо плацебо. После этого их безотлагательно доставляли в катетеризационную лабораторию, где выполняли ангиопластику, кроме случаев выявления кровотока 3-й степени по TIMI. Пациенты, получившие т-АП перед катетеризацией, чаще имели исходный кровоток 3-й степени по TIMI, чем пациенты, получившие плацебо (32,8% по сравнению с 14,8%). После ЧКВ уровень кровотока по TIMI был сходным в двух группах. Это свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния т-АП на клинические исходы процедуры. Что особенно важно, не было выявлено существенных отличий частоты кровотечений или повторных ишемических осложнений, из чего можно сделать вывод о возможности безопасной ангиопластики сразу после введения сниженной дозы т-АП.

Другие исследователи оценивали комбинированные режимы реперфузии (сниженная доза фибринолитиков и ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa) перед проведением ЧКВ. В уже упомянутом субисследовании TIMI 14 раннее дополнительное ЧКВ улучшало перфузию ткани миокарда (что проявлялось более выраженным разрешением элевации сегмента ST) после комбинированной терапии, но не после изолированной терапии фибринолитиком. Следовательно, можно предположить, что абциксимаб предупреждает дистальную эмболизацию в момент выполнения ЧКВ в среде, изобилующей тромбоцитами и фибрином, характерной для острого ИМ. В исследовании SPEED показано, что такой «облегченный» подход (комбинированная реперфузионная терапия, после которой через 60–90 мин выполняется ЧКВ) ассоциировался с очень высокой частотой достижения кровотока 3-й степени по TIMI и улучшенными клиническими исходами (23). У пациентов, которых лечили с помощью ЧКВ после комбинированной реперфузионной терапии, было существенно меньше эпизодов рецидивирующего ИМ и urgentной реваскуляризации и не увеличивалась частота кровотечений. Однако важно принять во внимание, что интервенционная стратегия не была рандомизированным параметром исследования. Поэтому полученный результат можно частично объяснить предубежденностью в плане отбора пациентов.

В недавнем небольшом рандомизированном исследовании BRAVE (24) оценивалось, обеспечивает ли раннее назначение комбинированного режима — ретеплазы в половинной дозе в сочетании с абциксимабом — лучшие результаты, по сравнению с самим абциксимабом, у пациентов с острым ИМ, направляемых на ЧКВ. Первичным параметром эффективности была оценка окончательного размера инфаркта по данным визуализации перфузии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии между 5 и 10 днем после рандомизации у 228 пациентов. Как и ожидалось, в группе комбинированной терапии в момент проведения начальной ангиографии показатели проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии были лучше, чем при монотерапии абциксимабом (40% по сравнению с 18%). Однако это ангиографическое преимущество не трансформировалось в улучшение показателей спасенного миокарда, измеряемого с помощью радиоизотопной сцинтиграфии. Кроме того, частота кровотечений была более высокой в группе лечения комбинацией ретеплазы и абциксимаба перед выполнением ЧКВ. Другие исследования, включая TIMI 14, GRAPE, TIGER PA и RAPIER, также показали, что ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa в виде монотерапии могут быть наилучшей «облегчающей» стратегией перед проведением ЧКВ. В каждом из этих исследований назначение ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa в отделении неотложной помощи приводило к существенно более высокой частоте достижения кровотока 3-й степени по TIMI в момент выполнения первичного ЧКВ.

В настоящее время проводятся несколько больших рандомизированных исследований, в которых оцениваются различные стратегии «облегченного» ЧКВ, включая применение монотерапии ингибиторами рецепторов GP IIb-IIIa, фибринолитиками, а также комбинации ингибиторов рецепторов GP IIb-IIIa и сниженной дозы фибринолитиков. До завершения этих исследований для «облегченного» ЧКВ должны использоваться лишь ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa. Ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa безопасны (не увеличивают частоту внутримозговых кровоизлияний), улучшают частоту реперфузии перед проведением ЧКВ и могут предупреждать микрососудистое повреждение после ЧКВ. Кроме этого, данные исследования ADMIRAL (рассмотренные ранее), в котором ингибитор рецепторов GP IIb-IIIa назначался перед проведением ЧКВ, свидетельствуют в поддержку роли этой группы препаратов для проведения «облегченного» ЧКВ.

## **Долгосрочная антитромботическая терапия**

### **Аспирин**

При остром ИМ с элевацией сегмента ST аспирин снижает частоту реокклюзии после успешного фибринолиза более чем на 50%, частоту реинфарктов — почти на 50% и смертность — на 25% (25). Аспирин нужно безотлагательно назначить пациенту в момент поступления (или предпочтительно в карете скорой помощи) в виде пероральной дозы от 160 до 325 мг. После ИМ аспирин также снижает последующие сердечные события. Положительный эффект вторичной профилактики удерживается до 4 лет наблюдения в динамике. Сейчас отдают предпочтение низкой дозе аспирина, от 75 до 81 мг, поскольку она ассоциируется с более низкой частотой кровотечений. Таким образом, аспирин существенно снижает нежелательные клинические события и поэтому является первичным средством лечения всех острых коронарных синдромов.

### **Клопидогрель**

Клопидогрель является производной тиенопиридина, ингибирует связывание АДФ с его тромбоцитарным рецептором, блокируя, таким образом, опосредованную через АДФ активацию и агрегацию тромбоцитов. Этот препарат заменил родственный ему тиклопидин в роли вспомогательного средства после коронарного стентирования, поскольку он имеет более благоприятные профили безопасности и побочных эффектов. Недавние исследования показали, что более длительный период (1 год) лечения клопидогрелем после коронарного стентирования ассоциируется с более низкой частотой повторных ишемических событий, чем стандартная схема применения в течение одного месяца. Более того, выявлено, что у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST комбинация клопидогреля и аспирина, назначенная на период от 3 до 12 месяцев, снижает частоту сердечных событий, по сравнению с монотерапией аспирином (26). И наконец, у пациентов в возрасте менее 75 лет, получающих фибринолитическую терапию и аспирин, добавление клопидогреля предупреждает возникновение ранней реокклюзии и реинфаркта, а также уменьшает смертность. Такая комбинация должна рассматриваться как стандартная дополнительная терапия (26а).

### **ВАРФАРИН/ОРАЛЬНАЯ АНТИКОАГУЛЯЦИЯ**

Результаты многих клинических исследований свидетельствуют, что монотерапия варфарином является, по крайней мере, такой же эффективной, как аспирин, для вторичной профилактики после ИМ. Есть несколько обстоятельств, при которых польза или потенциальная польза терапии варфарином выше по сравнению с таковой аспирина. Во-первых, варфарин имеет преимущества перед аспирином относительно профилактики системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кроме того, варфарин имеет положительные эффекты для снижения частоты системных эмболий у пациентов после ИМ с документированной дисфункцией ЛЖ. Поскольку риск системной эмболизации после большого переднего ИМ существенный, даже если тромб не визуализируется на эхокардиограмме, нужно рассматривать использование терапии кумадином у таких пациентов в течение 3–6 месяцев, если они не имеют противопоказаний для антикоагуляции. Однако у пациентов, которым выполнено первичное стентирование и которые принимают аспирин с клопидогрелем, мы не рекомендуем сопутствующего применения варфарина, кроме случаев, когда тромб визуализируется на эхокардиограмме.

В ряде исследований также оценивалась комбинация варфарина и аспирина после ИМ. Ни фиксированная доза варфарина, ни титрование низкой дозы варфарина до достижения международного нормализованного соотношения (МНС) примерно 1,5 не имели преимуществ, по сравнению с монотерапией любым препаратом отдельно, причем применение комбинации сопровождалось увеличением риска кровотечения (27). Совсем недавно несколько исследований продемонстрировали большую эффективность комбинации низкой дозы аспирина и варфарина, когда МНС постоянно поддерживалось на более высоком уровне (28). Однако эти находки имеют сомнительное значение в свете результатов исследования CURE, которые продемонстрировали достижение сходных преимуществ при более простом режиме применения аспирина и клопидогреля. Таким образом, сочетание варфарина и низкой дозы аспирина может быть хорошим выбором у пациентов, имеющих еще одно показание для антикоагуляции (например, фибрилляция предсердий или протезированный клапан сердца), при условии, что риск кровотечения низкий и имеет- ся возможность для регулярного мониторинга МНС.

### *Противоишемическая терапия*

#### **БЕТА-БЛОКАТОРЫ**

Бета-блокаторы оказывают положительный эффект при остром инфаркте миокарда путем предупреждения опосредованной через катехоламины активации  $\beta_1$ -рецепторов. Это приводит к снижению сократимости и ЧСС, улучшая, таким образом, баланс между доставкой кислорода и потребностью миокарда в кислороде. Эти препараты также оказывают антиаритмический эффект, о чем свидетельствует увеличение порога возникновения фибрилляции желудочков у животных и уменьшение частоты возникновения сложных желудочковых аритмий у человека. Бета-блокаторы могут предупреждать разрыв бляшки, снижая механический стресс, оказываемый на бляшку. И, наконец,  $\beta$ -блокаторы ослабляют патологическое ремоделирование после ИМ и предупреждают развитие сердечной недостаточности.

Бета-блокаторы были одними из первых терапевтических средств, использованных для ограничения размера острого ИМ. Назначение  $\beta$ -блокатора рано после начала острого ИМ уменьшает размер инфаркта, частоту рецидивирующих ИМ и снижает смертность (табл. 6). Когда  $\beta$ -блокаторы использовались вместе с тромболитической терапией, они обеспечивали дополнительную пользу, особенно если они могли быть назначены сразу после начала симптомов инфаркта. Обобщение результатов имеющихся исследований свидетельствует о значительном снижении примерно на 30% частоты внезапной смерти и статистически незначимом снижении лишь на 12% частоты внезапной смерти. Особенная эффективность  $\beta$ -блокаторов для предупреждения внезапной смерти позволяет предположить, что они оказывают большую часть своего раннего положительного эффекта путем уменьшения частоты и тяжести аритмий. Кроме этого,  $\beta$ -блокаторы существенно снижают риск разрыва сердца.

В дополнение к ранним положительным эффектам  $\beta$ -блокаторов, долгосрочное применение этих препаратов существенно снижает частоту нефатального реинфаркта и также снижает отдаленную смертность (см. табл. 6) (29). Положительный эффект рутинного использования  $\beta$ -блокатора персистирует настолько долго, сколько продолжается прием активного препарата, причем положительный эффект распространяется на большинство подгрупп пациентов. Долгосрочные положительные эффекты  $\beta$ -блокаторов на смертность присущи большинству представителей этого класса препаратов. Очевидно, нет существенных отличий между препаратами с кардиоселективностью и без нее. Учитывая низкую стоимость рутинного использования

**Таблица 6**  
**Рандомизированные исследования бета-адреноблокаторов при остром ИМ**

<i>Исследование</i>	<i>Препарат</i>	<i>n</i>	<i>Длительность</i>	<i>ОР смерти (95% ДИ)</i>	<i>Показатель p</i>
<b>Во время острого ИМ</b>					
ISIS-1	Атенолол	16 027	7 дней	0,85 (0,73–0,99)	0,04
MIAMI	Метопролол	5778	15 дней	0,87 (0,67–1,08)	0,29
TIMI IIb	Метопролол	1434	6 дней	1,00	0,98
<b>Терапия, начатая после острого ИМ, дисфункция ЛЖ</b>					
Norwegian	Тимолол	1884	33 мес.	0,61 (0,46–0,80)	<0,001
BHAT	Пропранолол	3837	25 мес.	0,72 (0,64–0,80)	<0,005
CAPRICORN	Карведилол	1959	1,3 года	0,77 (0,60–0,98)	0,03

$\beta$ -блокатора и его существенную пользу, такая терапия характеризуется благоприятным соотношением стоимость/эффективность и представляет собой один из немногих бесспорных вариантов лечения, имеющих в современной кардиологии.

В исследовании CAPRICORN оценивали дополнительные эффекты бета-блокады (с использованием карведилола) у пациентов после ИМ на фоне эффектов других установленных методов лечения, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). На протяжении 6 месяцев лечения после ИМ в группе лечения карведилолом определялись меньшие объемы ЛЖ, а также более высокие показатели его фракции выброса (ФВ) и балла сократимости стенок ЛЖ, по сравнению с плацебо. Кроме того, клиническое течение заболевания было также более благоприятным в группе карведилола (30). Следовательно,  $\beta$ -блокаторы оказывают дополнительные благоприятные и независимые эффекты на процесс постинфарктного ремоделирования на фоне действия ингибиторов АПФ.

Таким образом,  $\beta$ -блокаторы остаются краеугольным камнем лечения острого ИМ. Начинать нужно с внутривенного введения, особенно если его можно назначить в пределах 12 ч после возникновения симптомов, с переходом на постоянную пероральную терапию. Бета-блокаторы неизменно полезны для вторичной профилактики после ИМ, и пациенты должны их принимать неопределенно долго.

## **Нитраты**

Клинические эффекты нитратов опосредуются через несколько отдельных механизмов, включая дилатацию больших коронарных артерий и артериол с перераспределением кровотока от эпикардиальных к эндокардиальным зонам. Кроме того, периферическая венодилатация приводит к увеличению емкости венозного русла и существенному снижению преднагрузки, уменьшая таким образом потребность миокарда в кислороде. И, наконец, периферическая артериальная дилатация, как правило, умеренная, может снижать постнагрузку. Также выявлено, что нитраты ослабляют динамическую констрикцию коронарной артерии, вызванную вазоспазмом. Кроме того, препараты данной группы могут оказывать угнетающий эффект на агрегацию тромбоцитов, хотя клиническое значение этой находки не известно.

В более недавних исследованиях изучали применение терапии нитратами в условиях рутинного использования тромболитической терапии и аспирина. В исследовании GISSI-3 (31) 19 394 пациента были рандомизированы в группы 24-часовой инфузии нитроглицерина (в пределах 24 ч от возникновения боли), после чего их переводили на пластыри нитроглицерина (10 мг в день) в течение 6 недель (перед сном пластырь удаляли, чтобы обеспечить 10-часовой интервал без нитратов для предупреждения толерантности к ним), или плацебо. Отмечено незначительное снижение смертности через 6 недель приема нитратов — на 6,5%, в контрольной

группе — на 6,9%. В другом большом исследовании ISIS-4 (32) сравнивали лечение пероральным изосорбида мононитратом контролируемого высвобождения или плацебо в течение 28 дней у 58 050 пациентов с подозрением на ИМ. Терапия нитратом не ассоциировалась со снижением смертности на 35-й день заболевания, по сравнению с контрольной группой (соответственно 7,34 и 7,54%;  $p = \text{НД}$ ). В обоих исследованиях (GISSI-3 и ISIS-4) статистическая мощность для выявления потенциальных положительных эффектов рутинной терапии нитратами была снижена вследствие широкого раннего использования (более 50%) запрещенных протоколом нитратов в контрольной группе.

Анализ данных, полученных во всех соответствующих рандомизированных клинических исследованиях, не поддерживает рутинного использования умеренно длительной или долгосрочной терапии нитратами у пациентов с несложненным острым ИМ. Однако целесообразно использовать нитроглицерин на протяжении первых 24–48 часов у пациентов с острым ИМ и рецидивирующей стенокардией, ЗСН или гипертензией. На ранних стадиях острого ИМ рекомендуется внутривенное использование нитратов, что связано с немедленным началом их действия, легкостью титрования и возможностью быстрого прекращения терапии в случае возникновения побочных эффектов.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Все имеющиеся сейчас на рынке блокаторы кальциевых каналов блокируют поступление кальция в клетку через вольтаж-чувствительные (L-тип) кальциевые каналы. В сосудистых гладкомышечных клетках это вызывает коронарную и периферическую вазодилатацию. В сердечной ткани такая блокада приводит к угнетению сократимости миокарда, функции сердечного пейсмейкера и проводимости через атриовентрикулярный (АВ) узел. Отличия между тремя классами блокаторов кальциевых каналов связаны с отличиями их первичных мест действия.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов можно рассматривать как практически чистые вазодилататоры. Они дилатируют резистентные сосуды в периферическом и коронарном сосудистом русле и улучшают коронарный кровоток. Однако этому противодействует рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что делает общий эффект на потребность миокарда в кислороде непредсказуемым. Указанный фактор обуславливает потенциальную опасность применения нифедипина в условиях острого ИМ. Добавление  $\beta$ -блокатора может блокировать рефлекторную тахикардию. Большинство проблем, ассоциируемых с применением блокаторов кальциевых каналов, обусловлены воздействием кратковременных форм нифедипина. Этот препарат не должен применяться у пациентов с острым ИМ. При его использовании часто возникают быстрые изменения состояния гемодинамики, особенно у пожилых пациентов. Это может вызвать потенциально серьезные нежелательные последствия. С другой стороны, препараты с замедленным высвобождением активной субстанции не приводят к таким быстрым гемодинамическим сдвигам и безопасны при правильном применении. Амлодипин, дигидропиридиновый препарат третьей генерации, меньше вызывает рефлекторную тахикардию, чем другие дигидропиридины, и обычно не оказывает эффекта на ЧСС. Во многих исследованиях стабильно определялась неспособность дигидропиридинов снизить как смертность, так и частоту инфарктов. Таким образом, хотя дигидропиридиновые препараты с замедленным высвобождением субстанции остаются полезными для лечения гипертензии, они должны использоваться при остром ИМ лишь в тех случаях, когда другие медикаменты с доказанными эффектами, такие как

β-блокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, не позволили достичь желаемого эффекта.

Верапамил и дилтиазем могут рассматриваться для совместного назначения, поскольку их чистый фармакологический эффект состоит в замедлении ЧСС и в некоторой степени — в снижении сократимости миокарда и его потребности в кислороде. Из двух препаратов верапамил имеет более выраженный отрицательный инотропный и хронотропный эффекты. В недавнем совокупном анализе верапамил и дилтиазем не повлияли на смертность после острого ИМ (33). У пациентов с ЗСН или дисфункцией ЛЖ прием этих препаратов ассоциировался с *увеличением* смертности. Хотя было показано, что верапамил и дилтиазем снижают частоту нефатального ИМ, нужно отметить, что в этих исследованиях дилтиазем и верапамил сравнивали с плацебо, а не с β-блокатором. Поскольку в исследованиях β-блокаторы стабильно снижали как смертность, так и частоту реинфарктов, они должны рекомендоваться всем пациентам, которые могут переносить эти препараты. Верапамил или дилтиазем могут быть альтернативой у тех пациентов, которые не могут переносить β-блокатор, при условии, что у них нет ЗСН и выраженной дисфункции ЛЖ. Нужно отметить, что многие пациенты, не переносящие β-блокатор вследствие чрезмерной брадикардии или возникновения ЗСН, могут испытывать подобные осложнения от терапии дилтиаземом или верапамилом.

### **АНТАГОНИСТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ**

Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) оказалось одной из наиболее плодотворных терапевтических стратегий в сердечно-сосудистой медицине. Многие фармакологические подходы, для которых была доказана эффективность при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, оказались также эффективными у пациентов, перенесших ИМ. Частично это является следствием того факта, что большое количество пациентов с сердечной недостаточностью перенесли в анамнезе ИМ, и многие нейрогормональные системы, включая РААС, активируемые при сердечной недостаточности, также активируются после ИМ. Кроме того, РААС вовлечена в процесс заживления и ремоделирования после ИМ: ангиотензин непосредственно вовлечен в пути синтеза и распада коллагена, и через него может опосредоваться заживление тканей после ИМ.

Ингибиторы АПФ начали играть ключевую роль в лечении пациентов с острым ИМ, поскольку они предупреждают патологическое ремоделирование камеры ЛЖ и прогрессирование сосудистой патологии. Ремоделирование ЛЖ характеризуется изменениями массы желудочка, размера камеры и ее формы, и все эти процессы являются результатом повреждения миокарда или перегрузки давлением или объемом. Данные процессы, возникающие в сохранившемся жизнеспособном миокарде, способствуют прогрессирующему ремоделированию и дисфункции ЛЖ. Имеется большой объем экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих в пользу ключевой роли РААС в возникновении этих клеточных процессов.

В обзоре, выполненном Совместной группой оценки ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда, в который были включены наблюдения у почти 100 000 пациентов с острым ИМ, получивших лечение в пределах 36 ч от начала боли в грудной клетке, при назначении ингибиторов АПФ всем пациентам с острым ИМ смертность на 30-й день заболевания снизилась на 7% (табл. 7). Высокую эффективность наблюдали в первую неделю заболевания (34). Абсолютная польза была особенно большой в определенных группах пациентов с высокой степенью риска, в частности класса II или III по Киллипу (23 спасенные жизни на 1000 леченных), и пациентов с передним



**Таблица 7**  
**Рандомизированные исследования ингибиторов АПФ после острого ИМ**

Исследование	Препарат	n	Длительность	ОР смерти (95% ДИ)	Показатель p
Терапия, начатая во время ИМ					
ISIS-4	Каптоприл	58 050	35 дней	0,93 (0,87–0,99)	0,02
GISSI-3	Лизиноприл	19 394	42 дня	0,88 (0,79–0,99)	0,03
CONSENSUS II	Эналаприлат	6090	41–180 дней	1,11 (0,93–1,29)	0,26
Терапия, начатая после острого ИМ, дисфункция ЛЖ					
SAVE	Каптоприл	2231	42 мес.	0,81 (0,68–0,97)	0,02
AIRE	Рамиприл	2006	15 мес.	0,73 (0,69–0,89)	0,002
TRACE	Трандолаприл	1749	24–50 мес.	0,78 (0,70–0,86)	<0,001

ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

ИМ (11 спасенных жизней на 1000 леченных). Терапия ингибитором АПФ также снизила частоту возникновения нефатальной ЗСН (14,6% по сравнению с 15,2%,  $p = 0,01$ ), но ассоциировалась с повышением частоты устойчивой гипотензии и почечной дисфункции. В обзоре больше 85% жизней, спасенных благодаря применению ингибиторов АПФ, относились к подгруппе пациентов с передним ИМ, представляющей 37% общей популяции пациентов с ИМ.

В дополнительных исследованиях было высказано предположение, что ингибиторы АПФ могут улучшать клинические исходы путем уменьшения ремоделирования ЛЖ и специфического замедления увеличения размеров ЛЖ. Эффект ингибитора АПФ на процесс ремоделирования вначале был изучен в подгруппе пациентов в исследовании SAVE. Серийная количественная оценка объемов ЛЖ показала, что лечение каптоприлом замедляло увеличение размеров ЛЖ. Последующий анализ данных исследования SAVE показал, что изменения площади ЛЖ через 1 год после ИМ имели существенную связь с отдаленной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью (табл. 7). Эти данные обеспечивают убедительное доказательство того, что сам по себе процесс ремоделирования, независимо от эффектов препаратов, ассоциировался с неблагоприятным естественным течением заболевания у пациентов с дисфункцией ЛЖ. При наблюдении в динамике риск смерти был выше у пациентов с более выраженной дилатацией ЛЖ после ИМ.

Следует отметить, что ингибиторы АПФ могут также предупреждать прогрессирование атеросклероза и возникновение ИМ, что связано с их антипролиферативным и антимигранторным эффектами на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и мононуклеарные клетки, усилением эндогенного фибринолиза и уменьшением степени эндотелиальной дисфункции. Вначале в исследовании SAVE, а совсем недавно и в исследованиях HOPE и EUROPA у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне лечения ингибиторами АПФ наблюдалось меньше случаев ИМ и эпизодов нестабильной стенокардии. В результате ингибиторы АПФ рекомендованы для предупреждения повторных ишемических событий у пациентов с ИМ — это дополнительная польза, помимо описанного выше антиремоделирующего эффекта. Положительные эффекты ингибиторов АПФ являются специфическими для класса, и между препаратами имеются минимальные отличия (см. табл. 7).

Ингибиторы АПФ лишь частично блокируют образование ангиотензина II в сердце человека, поскольку существуют независимые от АПФ пути, превращающие ангиотензин I в ангиотензин II. Эта экспериментальная находка привела к разработке блокаторов рецепторов ангиотензина, обеспечивающих более полную защиту против ангиотензина II путем непосредственного блокирования рецептора ангиотензина первого типа. В исследовании VALIANT сравнивались эффекты блокатора

рецепторов ангиотензина валсартана, ингибитора АПФ каптоприла и комбинации валсартана и каптоприла у 14 808 пациентов с высокой степенью риска с клиническими или рентгенологическими доказательствами сердечной недостаточности, систолической дисфункции ЛЖ или их сочетания после острого ИМ. После среднего периода наблюдения в динамике 24,7 мес. смертность в группе валсартана составила 19,9%, каптоприла — 19,5%, валсартана и каптоприла — 19,3% (35). Валсартан и каптоприл были эквивалентными в отношении общей смертности, а также частоты возникновения совокупной конечной точки фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Высокая суточная доза валсартана была такой же эффективной, как и доза каптоприла, для которой ранее было показано преимущество, по сравнению с плацебо, относительно снижения заболеваемости и смертности у пациентов с острым ИМ с высокой степенью риска. С другой стороны, более полная блокада ренин-ангиотензиновой системы при использовании валсартана и каптоприла обеспечивала повышение частоты нежелательных событий без улучшения общего выживания. Учитывая доказанные преимущества ингибиторов АПФ после ИМ и их низкую стоимость, мы рекомендуем блокаторы рецепторов ангиотензина оставлять для применения у тех пациентов, которые не могут переносить ингибиторы АПФ.

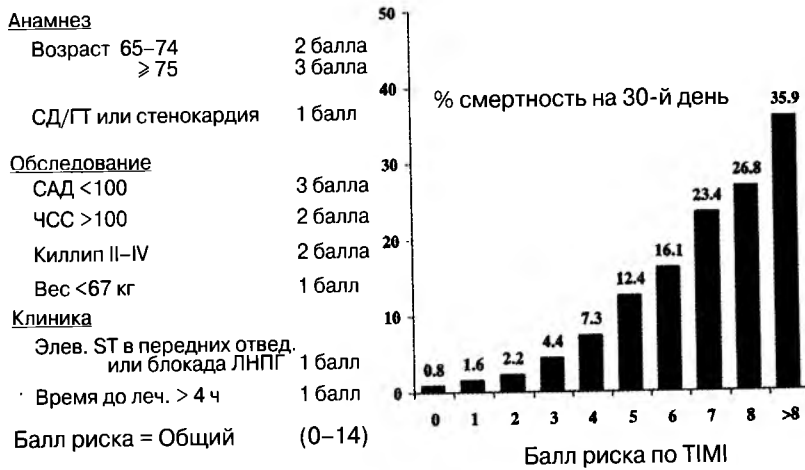
Еще одним компонентом РААС является минералокортикоидный гормон альдостерон, который существенно способствует патологическому ремоделированию желудочка у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Кроме того, альдостерон способствует возникновению фиброза в сердце после ИМ. В исследовании EPHEBUS более 6600 пациентов с острым ИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ ), с признаками сердечной недостаточности были рандомизированы в группы применения селективного ингибитора альдостерона эплеренона или плацебо, в дополнение к стандартной терапии, включавшей реперфузию, аспирин, статин, ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -блокатор. Эплеренон в дозе до 50 мг в день между 3 и 14 днями после инфаркта (в среднем 7,3 дня) снизил общую смертность на 15% ( $p = 0,008$ ), сердечно-сосудистую смертность — на 17% ( $p = 0,005$ ), преимущественно вследствие снижения на 21% частоты внезапной сердечной смерти ( $p = 0,03$ ) (36).

Результаты исследования EPHEBUS свидетельствуют, что блокада альдостерона является важным дополнением к современному лечению пациентов с острым ИМ. Из вовлеченных в исследование пациентов 87% уже получали лечение ингибиторами АПФ, 75% —  $\beta$ -блокаторы. Это свидетельствует о дополнительной пользе применения ингибитора альдостерона на фоне оптимальной современной терапии. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, нужно ли назначать блокаторы альдостерона лишь пациентам с ранними признаками дисфункции ЛЖ, или они должны использоваться, подобно ингибиторам АПФ и  $\beta$ -блокаторам, у всех пациентов с ИМ, независимо от фракции выброса ЛЖ. Также нужно определить, можно ли ожидать сходный положительный эффект при использовании менее селективного препарата, такого как спиронолактон.

## **ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИМ**

### ***Модификация факторов риска***

Коррекция факторов риска, подлежащих модификации, является важным компонентом лечения пациентов после ИМ. Польза от агрессивной модификации факторов риска является чрезвычайной и более впечатляющей, чем любая из дорогих



**Рис. 11.** Балл риска по TIMI и смертность на 30-й день для ИМ с элевацией ST. СД — сахарный диабет; ГТ — гипертензия; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса. (Адаптировано из Morrow DA, Antman EA, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous rPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031–2037.)

стратегий лечения, описанных в этом разделе. Модификация факторов риска, включая липидоснижающую терапию, подробно обсуждается в разделе 43.

### Стратификация риска

По сути, стратификация риска при остром ИМ должна начинаться в момент прибытия пациента в отделение неотложной помощи и продолжаться вплоть до выписки из стационара и после нее. При первом осмотре пациента выполняется быстрый сбор данных анамнеза, физикального обследования, ЭКГ, а также информации относительно сывороточных маркеров. Это позволяет установить диагноз и оценить *априори* риск возникновения нежелательных клинических исходов. Например, с повышенным риском ассоциируются пожилой возраст, женский пол, наличие диабета и анамнез перенесенного ИМ или ЗН. Кроме того, маркерами повышенного риска, легко определяемыми при проведении сфокусированного исследования, являются тахикардия или брадикардия, гипотензия и признаки ЗН. Дополнительную предиктивную мощь обеспечивает ЭКГ, позволяющая отличить ИМ с элевацией сегмента ST от ИМ без таковой. Передняя локализация инфаркта (или нижний инфаркт с вовлечением правого желудочка или депрессией сегмента ST в передних грудных отведениях), а также более выраженные отклонения сегмента ST ассоциируются с инфарктами большего размера и повышенным риском. И, наконец, предикторами повышенного риска смерти являются повышенные сывороточные маркеры на момент поступления, даже у пациентов с установленной элевацией сегмента ST. Для количественной оценки риска пациента относительно возникновения нежелательных событий после перенесенного ИМ с элевацией сегмента ST могут использоваться системы подсчета баллов, такие как «TIMI Risk Score» (37) (рис. 11). Эта система проверена во многих различных базах данных.

После завершения определения начальной степени риска последующие действия, нацеленные на его стратификацию, должны фокусироваться на выявлении пациентов с повышенной вероятностью электрических, механических и ишемических

осложнений, а также на отборе пациентов, которые могут извлечь пользу из конкретных методов лечения, таких как реваскуляризация. Нужно помнить, что для многих видов лечения абсолютное снижение риска является наибольшим у пациентов с наиболее высоким риском; следовательно, чем выше риск у конкретного пациента, тем более агрессивным должно быть лечение.

### **Функция левого желудочка**

Функция ЛЖ является единственной наиболее важной детерминантой отдаленного выживания после ИМ; например, у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ ) после ИМ 5-летняя смертность превышает 25%. Кроме того, пациенты с дисфункцией ЛЖ и ИБС с многососудистым поражением извлекают существенную пользу из хирургической реваскуляризации. Вследствие высокой значимости функции ЛЖ для оценки риска практически всем пациентам после острого ИМ нужно измерять фракцию выброса ЛЖ. Поскольку после острого ишемического повреждения может возникать обратимая дисфункция ЛЖ, обозначаемая как оглушение миокарда, начальное определение ФВ может существенно недооценивать истинную функцию ЛЖ. Поэтому, если нет клинических показаний, таких как ЗСН, подозрение на поражение клапанов сердца или выпот в перикард, измерение фракции выброса можно отложить приблизительно до 5–7 дня после ИМ. Хотя такие методы, как эхокардиография, контрастная вентрикулография и радионуклидная ангиография, являются надежными методами оценки фракции выброса ЛЖ, преимущество эхокардиографии состоит в возможности получения также информации о структуре сердца. Вопрос о проведении контрастной вентрикулографии должен рассматриваться у пациентов с серьезным подозрением относительно наличия острой митральной регургитации. Трансторакальная эхокардиография может недооценивать степень регургитации.

### **Рутинная коронарная ангиография и реваскуляризация после фибринолитической терапии**

Потенциальная роль неотложной катетеризации и ЧКВ обсуждалась в подразделе «Облегченное ЧКВ». В исследовании TIMI 2B после назначения т-АП оценивали отсроченную инвазивную и консервативную (катетеризация и ЧТКА лишь при спонтанной или индуцированной ишемии) стратегии ведения больных. Через 3 года наблюдения в динамике не выявлено отличий по частоте смерти или ИМ между этими двумя стратегиями, несмотря на выполнение реваскуляризаций в два раза чаще в инвазивной ветви лечения. В современных рекомендациях АСС/АНА предлагается проводить катетеризацию сердца после успешной тромболитической терапии пациентам, имеющим спонтанную или индуцированную ишемию, а также пациентам с существенно сниженной функцией ЛЖ (с «жизнеспособным» миокардом). Однако следует отметить, что в недавних наблюдательных исследованиях смертность была ниже у пациентов, подвергавшихся рутинному ЧКВ после тромболитической терапии, по сравнению с теми, которых вели консервативно (17). Таким образом, разумным подходом представляется выполнение катетеризации и у других пациентов с высокой степенью риска, которым она может быть полезна, включая пациентов с ИМ в анамнезе, а также со значимыми желудочковыми аритмиями.

### **Стратегии консервативного ведения пациентов**

Как описано ранее, консервативная стратегия диагностики показана многим пациентам после успешного фибринолиза, осуществленного по поводу острого ИМ

с элевацией сегмента ST. Эта стратегия состоит из неинвазивного определения функции ЛЖ и модифицированного теста на толерантность к физической нагрузке (с радиоизотопной визуализацией или без нее), проведенными перед выпиской из стационара. Пациенты, выполнившие тест с субмаксимальной физической нагрузкой без признаков ишемии, через 4–6 недель должны пройти ограниченный симптомами тест на толерантность к физической нагрузке перед тем, как вернуться к полной активности.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО ИМ

### *Экспансия инфаркта и ремоделирование*

После обширного ИМ, особенно вовлекающего переднюю стенку и верхушку ЛЖ, может происходить экспансия зоны инфаркта, что приводит к истончению некротического миокарда. В течение периода от недель до месяцев ЛЖ может дилатироваться и приобретать более глобулярную форму. Этот процесс, получивший название *ремоделирование левого желудочка*, ассоциируется с повышенным риском возникновения дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти. Благоприятное влияние на процесс ремоделирования имеют ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы (описано выше), а также обеспечение проходимости инфаркт-зависимой артерии. Действительно, одним из подразумеваемых преимуществ поздней реперфузии является улучшенное заживление ткани и предупреждение патологического ремоделирования ЛЖ.

### *Рецидивирующая ишемия и инфаркт*

После успешного фибринолиза реокклюзия инфаркт-зависимой артерии с последующим реинфарктом может возникать у 10–15% пациентов до момента выписки из стационара и у 30% пациентов в течение 3 месяцев. Это осложнение ассоциируется с двух-трехкратным увеличением смертности. Как описано выше, фибринолитическая терапия сама по себе может создавать протромботическое состояние, способствующее реокклюзии. Частота реокклюзии после первичного ЧКВ намного ниже, особенно если выполняется дополнительно стентирование и используются ингибиторы рецепторов GP IIb-IIIa. Рецидивирующий инфаркт может быть сложно диагностировать, особенно если он возникает в пределах первых 24–48 ч после ИМ, по поводу которого выполнялось ЧКВ, когда сердечные ферменты еще остаются повышенными после первого события. О высокой вероятности ИМ свидетельствуют повторная элевация сегмента ST либо новый пик КК-МВ или миоглобина. Частым осложнением у пациентов, перенесших ИМ, также является рецидивирующая ишемия после инфаркта. Поскольку пациенты с постинфарктной стенокардией имеют высокий риск возникновения повторного ИМ, им нужно выполнить катетеризацию сердца с целью реваскуляризации целевого сосуда.

### *Кардиогенный шок*

Кардиогенный шок характеризуется гипоперфузией ткани, гипотензией, низким сердечным выбросом и повышенными давлениями наполнения. Чаще всего кардиогенный шок после ИМ является следствием поражения инфарктом 40% или более мышцы ЛЖ. В трех больших международных сериях пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, получавших тромболитическую терапию, частота кардиогенного шока колебалась от 4,2 до 7,2% (38). На фоне острого ишемического события шок может возникать у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST или без таковой, хотя он случается в два раза чаще при трансмуральном ИМ.

**Таблица 8**  
**Результаты исследования SHOCK**

	Реваскуляризация	Медикаментозная терапия	Показатель p
Смертность на 30-й день			
<75 лет	41%	57%	0,02
>75 лет	75%	53%	0,16
Смертность на 6-м месяце			
<75 лет	45%	65%	0,002
>75 лет	79%	56%	0,09

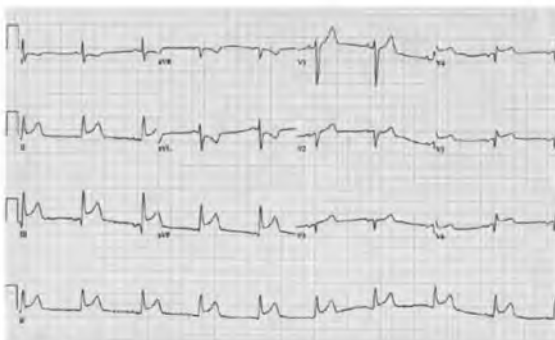
Адаптировано из источника 39.

Несмотря на то, что шок в типичных случаях является следствием повреждения существенного объема миокарда ЛЖ, рассматривать нужно также и другую его этиологию. В регистре SHOCK (39) преобладающую левожелудочковую недостаточность обнаруживали у 74,5% пациентов. Однако в 8,3% случаев выявляли острую тяжелую митральную регургитацию, в 4,6% — разрыв межжелудочковой перегородки, в 3,4% — шок вследствие дисфункции правого желудочка. Очевидно, определение специфической этиологии шока имеет важное значение для выбора оптимальной стратегии лечения.

Шок ассоциировался с существенным увеличением смертности. Действительно, на пациентов с шоком приходится большинство случаев смерти, связанных с острым ИМ. В результате для лечения пациентов с кардиогенным шоком требуются огромные ресурсы. Важными являются дополнительные методы лечения, включающие терапию вазопрессорами, механическую вентиляцию легких и интрааортальную баллонную контрпульсацию (ИАБК). Хотя и сложно определить независимый эффект каждого из этих вмешательств, ИАБК позволяет стабилизировать состояние некоторых пациентов и более безопасно выполнить реваскуляризацию. Однако этот подход недостаточно используется при лечении пациентов с шоком. При планировании инвазивного подхода с реваскуляризацией обычно должна быть применена ИАБК, если нет противопоказаний, таких как тяжелое заболевание периферических артерий или тяжелая аортальная регургитация.

Применение реваскуляризации у пациентов с кардиогенным шоком было изучено довольно подробно. Исследование SHOCK является единственным завершенным рандомизированным исследованием, в котором оценивали агрессивный инвазивный подход к ведению пациентов с шоком, возникшим вследствие левожелудочковой недостаточности. В этом исследовании (39) 152 пациента были рандомизированы для неотложной реваскуляризации с применением АКШ или ангиопластики, а 150 пациентов — для медикаментозной стабилизации, часто включавшей фибринолитическую терапию. ИАБК выполнили у 86% пациентов в обеих группах. Первичной конечной точкой в этом исследовании была смертность на 30-й день заболевания, составившая в группе инвазивного лечения 46,7%, в группе консервативного лечения — 56% ( $p = 0,11$ ). Однако через 6 месяцев смертность была существенно ниже в группе реваскуляризации: 50,3%, по сравнению с 63,1% в группе медикаментозного лечения ( $p = 0,027$ ). Ранняя реваскуляризация была полезна лишь у пациентов моложе 75 лет (табл. 8). Результаты исследования SHOCK соответствуют другим исследованиям, в которых реваскуляризация ассоциировалась с улучшением клинического исхода.

Несмотря на успешную реваскуляризацию, смертность у пациентов с кардиогенным шоком остается очень высокой. Сейчас оцениваются методы лечения, направленные на нормализацию гемодинамических параметров с целью улучшить



**Рис. 12.** Изменения ЭКГ, ассоциирующиеся с инфарктом правого желудочка. Обратите внимание на элевацию сегмента ST в отведении V4R, эта находка является высокоспецифичной для инфаркта правого желудочка.

клинические исходы и сделать реваскуляризацию более безопасной. Тестируется системная гипотермия при остром ИМ без шока. В экспериментальных моделях было показано, что снижение температуры тела до примерно 33°C существенно увеличивает объем спасенного миокарда. Кроме этого, изучается метод лечения, направленный против медиаторов воспаления, таких как индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), снижающая продукцию оксида азота. Экспериментальные и предварительные клинические исследования демонстрируют улучшение выживания при отсутствии или угнетении iNOS. Исследование SHOCK-2 запланировано для оценки эффективности ингибитора NO, L-NMMA, у пациентов с устойчивым шоком, несмотря на проходимость инфаркт-зависимой артерии.

### ***ИМ правого желудочка***

Инфаркт правого желудочка является частым осложнением инфаркта миокарда нижней стенки ЛЖ и практически всегда возникает вследствие проксимальной окклюзии правой коронарной артерии. Его нужно заподозрить у пациентов с ИМ нижней стенки ЛЖ и неожиданной гипотензией, особенно при ее возникновении после назначения небольших доз нитратов. У пациентов обычно имеются расширенные яремные вены, но нет влажных хрипов в легких, кроме случаев, когда также имеется обширный инфаркт ЛЖ. У всех пациентов с нижним ИМ должна рутинно регистрироваться ЭКГ в правых грудных отведениях. Элевация сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ в отведении V4R (рис. 12) является чувствительной и специфичной для диагностики инфаркта правого желудочка. Гемодинамический профиль характеризуется повышенными давлениями наполнения правых отделов сердца и сниженным сердечным выбросом. Указанные находки подобны выявляемым при тампонаде перикарда. Поэтому с целью проведения дифференциальной диагностики этих двух состояний у пациентов без ЭКГ признаков инфаркта правого желудочка рекомендуется выполнение эхокардиографии (или установление катетера в легочную артерию).

Гемодинамические нарушения при инфаркте правого желудочка можно уменьшить путем увеличения внутрисосудистого объема с помощью физиологического раствора. Кратковременные показатели заболеваемости и смертности выше при ИМ правого желудочка, по сравнению с пациентами, имеющими лишь ИМ нижней

стенки ЛЖ. В нескольких исследованиях сделано предположение, что предпочтительным методом реперфузии у этих пациентов с высокой степенью риска должно быть первичное ЧКВ, а не тромболитическая терапия. У пациентов, состояние которых удалось стабилизировать, прогноз относительно полного восстановления функции ПЖ очень благоприятный.

### ***Разрыв свободной стенки***

Разрыв свободной стенки ЛЖ является наиболее катастрофическим механическим осложнением острого ИМ. Смертность превышает 90%. Клиническая картина при этом осложнении характеризуется тампонадой перикарда и гемодинамическим коллапсом. Кульминацией часто является электрическая активность сердца без пульса. Выживание пациентов зависит от быстрого установления диагноза, неотложного перикардиоцентеза и хирургической пластики.

Взаимосвязь между разрывом и фибринолитической терапией сложная. Хотя ранняя фибринолитическая терапия снижает риск разрыва сердца, ее позднее применение на фоне завершеного инфаркта с размягченной, некротической тканью миокарда может в действительности увеличивать частоту разрыва. В эру фибринолитиков существует тенденция к появлению разрыва в более ранние сроки после поступления пациента. Хотя наиболее распространенный временной промежуток составляет от 1 до 4 дней после ИМ, разрыв может возникать и в пределах первых 24 ч. Он ассоциируется с большими трансмуральными инфарктами и чаще встречается у пожилых пациентов, женщин и пациентов, *не имеющих* в анамнезе ИМ. Мнения относительно связи разрыва с приемом глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов противоречивы. Наиболее распространенной его локализацией является передняя и латеральная зоны кровоснабжения левой передней нисходящей артерии.

Неполный разрыв свободной стенки может привести к формированию псевдоаневризмы. В этой ситуации место разрыва «заклеивается» гематомой и самим перикардом. После организации тромба формируется полость псевдоаневризмы, часто имеющей довольно большие размеры и в типичных случаях частично заполненной тромбом. В отличие от истинной аневризмы, при которой стенка состоит из ткани миокарда, псевдоаневризма сообщается с полостью ЛЖ через узкую шейку миокардиальной ткани; стенка псевдоаневризмы состоит из тромба и перикарда, но не из ткани миокарда. Всем подходящим пациентам показана ранняя плановая хирургическая пластика псевдоаневризмы.

### ***Разрыв межжелудочковой перегородки***

Разрыв межжелудочковой перегородки в типичных случаях не имеет таких катастрофических клинических проявлений, как разрыв свободной стенки. При разрыве перегородки возникает острый дефект межжелудочковой перегородки со сбросом крови слева направо через дефект. Обычное клиническое проявление — ЗСН, развивающаяся в течение часов-дней (в зависимости от размера дефекта) и ассоциирующаяся с грубым голосистолическим шумом, который может быть сложно отличить от такового при митральной регургитации. Для подтверждения диагноза можно использовать либо доплеровскую эхокардиографию, либо введение катетера в легочную артерию. «Ступенеподобное» увеличение насыщения крови кислородом, выявленное на уровне правого желудочка, является диагностическим критерием дефекта межжелудочковой перегородки. Разрыв перегородки чаще встречается после переднего инфаркта, когда вовлечены верхушечные зоны перегородки. При



нижнем инфаркте в процесс вовлечены базальные участки перегородки, и прогноз поэтому несколько хуже. Состояние пациентов сначала стабилизируют с помощью прессоров или путем введения внутриаортального баллонного контрпульсатора, а также вазодилататоров (если они их переносят), а после этого выполняют хирургическую пластику и реваскуляризацию.

### **Острая митральная регургитация**

Острая митральная регургитация после ИМ вызвана ишемической дисфункцией или откровенным разрывом папиллярной мышцы. Это осложнение чаще возникает после нижнего ИМ, поскольку заднемедиальная папиллярная мышца в типичных случаях имеет кровоснабжение только лишь из правой коронарной артерии, тогда как переднелатеральная папиллярная мышца имеет двойное кровоснабжение из левой передней нисходящей и огибающей артерий. В отличие от разрыва свободной стенки ЛЖ, это осложнение может возникать при относительно небольших, но четко локализованных инфарктах. Как и при разрыве межжелудочковой перегородки, в классических случаях появляется новый голосистолический шум на фоне острого отека легких или даже кардиогенного шока. При снижении артериального давления шум может полностью исчезнуть. Допплеровская эхокардиография является особенно ценным методом, помогающим отличить острую митральную регургитацию от разрыва межжелудочковой перегородки. Лечение этого осложнения требует начальной стабилизации, обычно с помощью ИАБК, прессоров и вазодилататоров (если они переносятся), после чего выполняется безотлагательная хирургическая коррекция.

### **Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (см. разделы 16 и 17)**

Желудочковая тахикардия (ЖТ) часто встречается у пациентов в первые часы и дни после ИМ. Если аритмию быстро купировать, ассоциация с повышенным риском последующей смерти не возникает. Однако если ЖТ случается после 24–48 ч, она ассоциируется с существенным возрастанием смертности. *Мономорфная* ЖТ обычно является следствием фокуса re-entry вокруг рубца, тогда как *полиморфная* ЖТ чаще всего является результатом исходной ишемии, электролитных нарушений или эффектов препаратов.

Считается, что основным механизмом аритмической внезапной смерти является фибрилляция желудочков (ФЖ). В последние годы частота первичной ФЖ существенно снизилась. У пациентов с острым ИМ подавляющее большинство эпизодов ФЖ возникает рано (меньше 4–12 ч) после инфаркта. Как и устойчивая ЖТ, поздняя ФЖ чаще всего возникает у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ или ЗСН и ассоциируется с плохим прогнозом. Пациентам с ФЖ или устойчивой ЖТ, ассоциирующейся с симптомами или гемодинамическими нарушениями, нужно безотлагательно выполнить кардиоверсию. Необходима коррекция метаболических и электролитных нарушений и следует решить вопрос коррекции продолжающейся ишемии. Особенно эффективным антиаритмическим препаратом при остром ИМ является амиодарон. Его следует использовать для лечения ФЖ.

У пациентов с ФЖ или гемодинамически значимой устойчивой ЖТ, возникающей позже чем через 48 ч после ИМ с элевацией сегмента ST, оправдана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, если нет обратимых причин этих аритмий или рецидивирующего ИМ (40).

### **Брадиаритмии (см. разделы 16 и 17)**

Брадиаритмии часто встречаются на фоне острого ИМ. Они могут быть следствием как повышенного вагусного тонуса, так и ишемии/инфаркта в области проводящей ткани. Синусовая брадикардия обычно является результатом стимуляции вагусных рецепторов в сердце, в большом количестве локализованных на задней поверхности левого желудочка. При очень низкой ЧСС (< 40–50) или гипотензии пациенту нужно внутривенно ввести атропин.

АВ блокада второй степени типа Мобитц I (Венкебаха) также очень часто встречается у пациентов с ИМ нижней стенки. Она может быть следствием ишемии/инфаркта в области АВ узла либо повышения вагусного тонуса. Уровень блокады проведения импульса находится обычно в пределах АВ узла. В результате, комплекс QRS узкий, а риск прогрессирования до полной блокады сердца минимальный. У пациентов с выраженной брадикардией, гипотензией или симптомами вновь может использоваться атропин. Временный водитель ритма необходим редко, кроме случаев гемодинамической или электрической нестабильности. Блокада типа Мобитц II встречается намного реже на фоне нижнего ИМ, чем блокада типа Мобитц I. В отличие от блокады типа Мобитц I, блокада типа Мобитц II значительно чаще ассоциируется с передним ИМ, инфранодальным повреждением и широким комплексом QRS. Поскольку блокада типа Мобитц II может внезапно прогрессировать до полной блокады сердца, показано введение временного водителя ритма.

Хотя полная блокада сердца может возникать как при нижнем, так и переднем ИМ, ее клиническое значение существенно зависит от локализации инфаркта. При нижнем ИМ блокада сердца часто прогрессирует от АВ блокады первой степени или блокады типа Венкебаха до АВ блокады третьей степени. Уровень блокады обычно находится в пределах АВ узла или над ним. Выскальзывающий ритм часто стабильный, и эффект блокады транзитный. Хотя при гемодинамической или электрической нестабильности показан временный водитель ритма, постоянный водитель ритма требуется редко. При переднем ИМ полная блокада сердца обычно является следствием обширного инфаркта с вовлечением ножек пучка Гиса. Выскальзывающий ритм обычно нестабильный, и АВ блокада является перманентной. Смертность чрезвычайно высокая. Пациенту вводят постоянный водитель ритма, если нет противопоказаний.

### **Наджелудочковые аритмии (см. разделы 16 и 17)**

Фибрилляция предсердий возникает у 15% пациентов в раннем периоде ИМ, тогда как трепетание предсердий и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия возникают намного реже. Сама по себе ишемия редко является причиной фибрилляции предсердий, за исключением немногих случаев инфаркта предсердий. Факторами, провоцирующими фибрилляцию предсердий после ИМ, являются право- или левожелудочковая недостаточность и перикардит. Хотя обычно аритмия сама по себе транзиторная, она является маркером повышенной заболеваемости и смертности. Лечение наджелудочковых аритмий на фоне острого ИМ аналогично их лечению при других обстоятельствах (см. раздел 16). Однако на фоне острого ИМ порог для кардиоверсии должен быть ниже, а степень срочности контроля частоты сокращений желудочков — выше. Вследствие благоприятных эффектов при остром ИМ, β-блокаторы должны быть первыми препаратами, используемыми для контроля ЧСС. Дилтиазем и верапамил — адекватные альтернативы у пациентов без сердечной недостаточности или выраженной дисфункции ЛЖ, а дигоксин показан пациен-

там с сопутствующей дисфункцией ЛЖ. Вероятно, из имеющихся антиаритмических препаратов наиболее безопасным на фоне острого ИМ является амиодарон.

### **Аневризма левого желудочка**

«Истинная» аневризма ЛЖ — это четко ограниченное выпячивание истонченного, дискинетического сегмента миокарда. В отличие от псевдоаневризмы, стенка истинной аневризмы содержит миокардиальную и фиброзную ткани, а шейка аневризмы имеет широкое основание. Наиболее распространенным местом формирования аневризмы является верхушка ЛЖ, что связано с дистальной окклюзией левой передней нисходящей артерии, не имеющей коллатералей. В отличие от псевдоаневризм, риск разрыва небольшой. Однако аневризмы ассоциируются с повышенной заболеваемостью и смертностью. Дискинетический аневризматический сегмент может изменять геометрию ЛЖ и нарушать его сократительную способность. Кроме этого, тромб часто выстилает истонченную стенку и может быть источником артериальных эмболов. Но, что наиболее важно, рубцовая аневризматическая ткань может быть источником злокачественных желудочковых аритмий. Хотя это бывает не так часто, для контроля злокачественных аритмий и улучшения функции ЛЖ рекомендована хирургическая аневризмэктомия. Антикоагуляция с длительным приемом варфарина может применяться с целью предупреждения развития пристеночного тромба и эмболий.

### **Пристеночный тромб в левом желудочке**

Пристеночный тромб в ЛЖ наблюдают примерно у 40% пациентов с трансмуральным передним ИМ. Частота его возникновения ниже у пациентов, получающих тромболитическую и/или антикоагулянтную терапию. Риск последующих артериальных эмболий составляет 10%. Он выше у пациентов с мобильным тромбом, выявленным при эхокардиографии. Хотя эхокардиография во многих случаях позволяет выявить пристеночный тромб, пациенты с большим передним ИМ имеют повышенный риск системных эмболий, даже если тромб не выявляется при эхокардиографии. В качестве превентивной стратегии у пациентов с показаниями для долгосрочной антикоагуляции рекомендована терапия гепарином с переходом на пероральное применение варфарина (от 3 до 6 месяцев).

### **Перикардит**

Бессимптомный выпот в полость перикарда возникает приблизительно у 25% пациентов после трансмурального ИМ; эти выпоты редко ассоциируются с симптомами или гемодинамическими нарушениями. В пределах нескольких дней-недель после трансмурального ИМ также может возникать фибринозный перикардит. Его можно спутать с постинфарктной стенокардией или повторным ИМ. Боль при перикардите зачастую плевритического характера, позиционная и часто иррадирует в край трапецевидной мышцы. Можно выявить шум трения перикарда. Лечение может включать аспирин. Следует избегать нестероидных противовоспалительных препаратов, которые могут ингибировать процесс заживления инфаркта. Если при эхокардиографии у пациента с симптомным перикардитом выявляется выпот, антикоагулянты нужно отменить, кроме случаев абсолютных показаний. Синдром Дресслера — иммунологический феномен, который характеризуется перикардиальной болью, общим недомоганием, лихорадкой, лейкоцитозом, повышенной СОЭ и выпотом в полость перикарда. Он возникает через несколько недель — несколько месяцев после ИМ и, как считается, опосредуется иммунологически. Вновь в качестве

первичного метода лечения должна использоваться более высокая доза аспирина, а назначения стероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов нужно избегать, по крайней мере, в течение 1 месяца после ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается впечатляющий прогресс в лечении ИМ с элевацией сегмента ST. Преимущества первичного ЧКВ по сравнению с фибринолитической терапией были четко продемонстрированы даже в неспециализированных госпиталях. В то же время, в последние 10 лет, несмотря на огромные усилия, улучшение в области фармакологической реперфузии довольно незначительное. Тем не менее, поскольку большинство госпиталей не имеют круглосуточной катетеризационной лаборатории, где бы могло качественно выполняться первичное ЧКВ, фармакологическая реперфузия остается доминирующим методом реперфузионной терапии во всем мире. Поэтому нужно постоянно прилагать усилия для улучшения проведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Также отмечен прогресс отмечен прогресс в медикаментозной терапии пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, включая доказательства эффективности применения ингибиторов АПФ,  $\beta$ -блокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов альдостерона.

## ЛИТЕРАТУРА

- Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa Trial). *Am J Cardiol* 1994;74:531–537.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.
- Cannon CP, Braunwald E. GUSTO, TIMI and the case for rapid reperfusion. *Acta Cardiol* 1994;49:1–8.
- de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators*. *Am J Cardiol* 2000;85:299–304.
- Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A pre-dictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699–1705.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group*. *Lancet* 1994;343:311–322.
- An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
- A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118–1123.
- Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716–722.
- Young JJ, Kereiakes DJ. Pharmacologic reperfusion strategies for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:216–227.
- Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720–2732.
- Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905–1914.
- Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
- Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135–142.
- A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996;335:775–782.
- White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–1863.
- Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:7–16.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
- Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al. Thrombolytic therapy versus primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943–1951.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895–1903.
- Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. *Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954–1962.
- Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with

- or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-1496.
24. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:947-954.
  25. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-677.
  26. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
  - 26a. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
  27. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997;350:389-396.
  28. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974.
  29. Borrello F, Beahan M, Klein L, Gheorghide M. Reappraisal of beta-blocker therapy in the acute and chronic post-myocardial infarction period. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 3): S13-S24.
  30. Costalunga A, Gavazzi A. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Ital Heart J* 2001;2:1246-1247.
  31. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
  32. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.
  33. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
  34. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
  35. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-1906.
  36. 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;348:1309-1321.
  37. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
  38. Holmes DR Jr. Cardiogenic shock: a lethal complication of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:131-135.
  39. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
  40. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

5ГТ	— серотонин, 5-гидрокситриптами́н
AB	— атриовентрикулярный
AD	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АкТФ	— активирующий тромбоциты фактор
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСС/АНА	— Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
ВЧК	— внутрочерепное кровоизлияние
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ИАБК	— интрааортальная баллонная контрпульсация
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЗА	— инфаркт-зависимая артерия
ИМ	— инфаркт миокарда
КК	— креатинкиназа
КК-МВ	— МВ фракция креатинкиназы
КТ	— компьютерная томография
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛЖ	— левый желудочек
ЛНПГ	— левая ножка пучка Гиса
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МНП	— мозговой натрийуретический пептид
МНС	— международное нормализованное соотношение

MPT	— магнитно-резонансная томография
НД	— недостоверно
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НФГ	— нефракционированный гепарин
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
p-АП	— рекомбинантный активатор плазминогена
САД	— систолическое артериальное давление
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
cTnI	— сердечный тропонин I
cTnT	— сердечный тропонин T
t-АП	— тканевый активатор плазминогена
ФВ	— фракция выброса
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЧТКА	— чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭхоКГ	— эхокардиография
APСAC	— анистреплаза
CAPRICORN	— The Carvedilol Postinfarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction; Контроль выживания после инфаркта с помощью Карведилола при дисфункции левого желудочка
C-PORT	— The Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team; Атлантическая группа по исследованию исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
ENTIRE-TIMI-23	— The Enoxaparin and TNK-tPA with or without GP IIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy in ST-Elevation MI; Эноксапарин и Тенектеплаза-t-АП с или без ингибитора GP IIb-IIIa как реперфузионная стратегия при ИМ с элевацией ST
EXTRACT	— Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Trial; Исследование Эноксапарина и тромболитической реперфузии при остром инфаркте миокарда
GISSI	— The Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico; Итальянская группа исследования стрептокиназы при инфаркте миокарда
GP	— гликопротеин(овый)
GUSTO	— The Global Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; Глобальные стратегии для открытия окклюзированных коронарных артерий
iNOS	— индуцируемая синтаза оксида азота
ISIS-2	— The Second International Study on Infarct Survival; Второе международное исследование выживания при инфаркте
PGI <sub>2</sub>	— простаглицлин
SHOCK	— Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?; Должны ли мы urgently выполнять реваскуляризацию окклюзированных коронарных артерий при кардиогенном шоке?
SHOCK-2	— Should We Inhibit Nitric Oxide Synthase in Patients with Cardiogenic Shock?; Должны ли мы ингибировать синтазу оксида азота у пациентов с кардиогенным шоком?
SPECT	— Single photon emission computed tomography; однофотонная эмиссионная компьютерная томография
TNK	— тенектеплаза
VALIANT	— The Valsartan in Acute Myocardial Infarction; Валсартан при остром инфаркте миокарда

*Joseph P. Ornato, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие неожиданной остановки сердца ежегодно является причиной смерти примерно 400–460 тысяч взрослых американцев (1). Большинство эпизодов неожиданной ВСС у взрослых возникают дома. Чаще всего жертвами становятся мужчины в возрасте от 50 до 75 лет. У большинства жертв ВСС имеется органическое заболевание сердца, обычно в форме коронарного атеросклероза и/или кардиомегалии. Хотя 75% жертв ВСС имеют значимое атеросклеротическое сужение (>75%) в одной или более крупных коронарных артериях, лишь менее половины всех внезапных смертей возникают на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ).

Обычно ВСС вызвана случайным аритмическим событием, триггером которого является взаимодействие между структурными нарушениями в сердце и транзиторными, функциональными электрофизиологическими изменениями. В основном, инициирующим событием является желудочковая тахикардия — либо желудочковая тахикардия (ЖТ) без пульса, быстро переходящая в фибрилляцию желудочков (ФЖ), либо «первичная» ФЖ (2). Большинство неврологически интактных пациентов, выживших после внезапной, неожиданной остановки сердца, относятся к подгруппе пациентов, у которых остановка сердца была вызвана желудочковой тахикардией. В таких случаях единственной наиболее важной детерминантой выживания является временной интервал между инициацией остановки сердца и моментом выполнения дефибрилляции, прекращающей желудочковую тахикардию и возобновляющей ритм, что позволяет обеспечить более эффективную перфузию жизненно важных органов.

### **ПРИНЦИПЫ РЕАНИМАЦИИ**

Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) ввела в обиход метафору «цепь выживания», чтобы представить последовательность событий, которые в идеале должны иметь место для максимального увеличения шансов на успех реанимации у взрослых в случае остановки сердца (3). Менее чем 5% всех жертв остановки сердца, возникшей за пределами больницы, выживают и впоследствии выписываются без неврологического повреждения (3). Показатели выживания после внутригоспитальной остановки сердца не намного лучше (в среднем между 10 и 20%) (4). Вариабельность шансов на выживание в различных географических регионах — существенная.

Последствия реанимации тесно связаны с исходным ритмом сердца. Вероятность выживания относительно высокая, если исходным ритмом является ЖТ или ФЖ (особенно при крупноволновой ФЖ, наличии свидетелей остановки сердца и возможности быстрого проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР)

и дефибрилляции). Наилучшие исходы после ЖТ/ФЖ у взрослых регулярно достигаются в электрофизиологической лаборатории, где быстрое проведение дефибрилляции (в пределах 20–30 с) обеспечивает фактически 100% выживание. Далее по показателям клинических исходов следуют программы сердечной реабилитации, если дефибрилляция выполняется в пределах 1–2 минут и показатели выживания составляют приблизительно 85–90%. В аэропортах города Чикаго О’Хара и Мидуэй 61% взрослых, у которых возникла остановка сердца и исходным ритмом была ФЖ, выжили до момента выписки из стационара (5). Выживание среди взрослых с возникшей за пределами больницы остановкой, которым оказывали помощь полицейские, снабженные автоматическими внешними дефибрилляторами в городе Рочестер, в среднем составляло 50%, и медиана времени между коллапсом и возникновением дефибрилляции составляла в среднем 5 мин (6). В различных местах, где внедрены системы внешнего мониторинга, но дефибрилляция не может быть обеспечена раньше, чем через 10 мин после коллапса, клинические исходы существенно хуже. При этом показатели выживания обычно составляют <10%. Таким образом, выживание после остановки сердца вследствие желудочковой тахикардии существенно зависит от временного интервала между коллапсом и выполнением дефибрилляции. На каждую минуту промедления от момента коллапса и до выполнения дефибрилляции шансы на выживание уменьшаются примерно на 7–10% (3).

Если исходный ритм — не ЖТ или ФЖ, выживание в большинстве опубликованных серий обычно составляет <2–3%. Пациенты с асистолией, у которых во время остановки сердца не было свидетелей, редко выживают до момента выписки из стационара неврологически интактными, даже если им было быстро назначено лечение атропином, адреналином и/или имплантирован искусственный водитель ритма. Распространенными исключениями являются лишь пациенты, у которых в момент остановки сердца были свидетели и у которых начальная брадикардия или асистолия (брадисистолия) вызвана повышенным вагусным тонусом или другими относительно легко устранимыми факторами (например гипоксией короткой продолжительности).

Электрическая активность без пульса — это наличие организованного ритма, который не сопровождается пальпируемым пульсом, у пациента с клинически подтвержденной остановкой сердца. Последняя часть этого определения важна для исключения состояний, при которых выполняющий реанимацию не способен определить пульс, но имеются четкие доказательства адекватности артериального давления и сердечного выброса для поддержания перфузии жизненно важных органов (например, пациент в сознании и с глубокой вазоконстрикцией вследствие гипотермии). Физиологическая причина, лежащая в основе большинства случаев электрической активности без пульса, — это выраженное снижение сердечного выброса, являющееся следствием либо глубокого угнетения функции миокарда, либо механических факторов, снижающих венозный возврат или другим образом препятствующих кровотоку. Ведение пациентов с электрической активностью без пульса направлено на выявление и лечение основной причины либо причин.

Выделяют две фундаментальные цели при выполнении реанимации взрослого, у которого возникла остановка сердца. Во-первых, нужно восстановить ритм с частотой, потенциально достаточной для обеспечения адекватного сердечного выброса и перфузионного давления. Этого можно достичь путем проведения дефибрилляции у пациента с ФЖ или ускорения брадисистолического ритма с помощью атропина или искусственного водителя ритма. Как только удалось восстановить приемлемый ритм, внимание должно быть сфокусировано на оптимизации сердечного выброса и перфузионного давления.



## СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ

Техника и качество СЛР могут существенно влиять на критически важное перфузионное давление органов и уровень кровотока. Для оптимизации критической перфузии органов поддержание как систолического, так и диастолического артериального давления во время проведения СЛР является даже более жизненно важным, чем при других состояниях. Кровоток к большинству жизненно важных органов, за исключением сердца, обеспечивается во время нажатия на грудную клетку при проведении закрытого массажа сердца. Для преодоления артериолярного коллапса необходим минимальный уровень систолического артериального давления — от 50 до 60 мм рт. ст. Во время проведения СЛР особенно важно диастолическое давление, поскольку оно является критической детерминантой коронарного перфузионного давления (КПД = диастолическое давление в аорте – давление в правом предсердии). КПД является одним из самых лучших гемодинамических предикторов возобновления спонтанной циркуляции как на моделях животных, так и у человека. Минимальный пороговый градиент КПД составляет примерно 15 мм рт. ст. (обычно отвечает диастолическому давлению в аорте 30–40 мм рт. ст.). Он обеспечивает уровень миокардиального кровотока, достаточный для удовлетворения минимальных метаболических потребностей остановившегося миокарда и возобновления спонтанного кровообращения. Поддержать оптимальное КПД и улучшить шансы на возобновление спонтанного кровообращения в моделях у животных и у человека позволяет компрессия грудной клетки без перерывов либо с минимальными перерывами.

Понимание механизмов кровотока во время проведения закрытого массажа сердца и мониторинг гемодинамических параметров в реальном времени позволяет выполняющему СЛР модифицировать технику компрессии грудной клетки (сила компрессии и соотношение скоростей нажатия и обратной экскурсии грудной клетки), когда это необходимо, чтобы оптимизировать перфузионное давление и кровоток. Мало кто знает, что существует, по крайней мере, два основных механизма кровотока во время проведения СЛР с закрытым массажем сердца: «сердечный насос» и «грудной насос».

Раньше считалось, что кровоток во время проведения СЛР является следствием непосредственной компрессии сердца между грудиной и позвоночником («сердечный насос»). В середине 1970-х годов эта теория начала опровергаться исследователями, которые выявили, что само по себе повышение внутригрудного давления (без надавливания на грудную клетку) способно генерировать кровоток. Во время нажатия на грудную клетку резко повышается внутригрудное давление. В результате воздух попадает в ловушку в альвеолах и малых бронхиолах. В итоге возникает градиент давления между внутригрудной и внегрудной полостями. Согласно теории «грудного насоса» сердце функционирует в роли пассивного кондукта. При надавливании на грудную клетку возникает коллапс вен в месте их входа в полость грудной клетки, в результате чего прекращается венозный возврат крови. Кровоток вперед происходит, поскольку более «мышечные» артерии остаются открытыми, особенно в случаях, когда введен адреналин.

Исследования с использованием чреспищеводной эхокардиографии демонстрируют, что во время проведения СЛР действуют оба механизма (7). Физиологические исследования, проведенные на экспериментальных моделях и у людей, позволяют предположить наличие сильной, очевидно, доминантной роли грудного насоса во время проведения закрытого массажа сердца у взрослых. Кроме этого, активная декомпрессия грудной клетки, обусловленная негативным давлением или присасывающим эффектом грудины может еще больше усиливать сердечный выброс

путем улучшения венозного притока и/или увеличения разницы внутригрудного давления в фазах компрессии и декомпрессии грудной клетки при закрытом массаже (СЛР с активной компрессией-декомпрессией). К сожалению, в недавнем большом, хорошо контролируемом, рандомизированном клиническом исследовании СЛР с активной компрессией-декомпрессией не улучшила выживание, по сравнению со стандартной СЛР. С целью воспроизведения физиологических эффектов, аналогичных внутриаортальной баллонной контрпульсации, предложены другие экспериментальные методики, такие как выполнение абдоминальной компрессии между компрессиями грудной клетки (9) или фазовая компрессия грудной клетки и живота (10, 11). Использование инспираторного резистентного клапана у пациентов с остановкой сердца увеличивает эффективность СЛР, и, если его комбинировать с другими эффективными формами компрессии грудной клетки, это может увеличить диастолическое артериальное давление до более 50 мм рт. ст. (12–15). Однако четко не известно, имеет ли любая из этих методик клинические преимущества, по сравнению с хорошо выполненной стандартной СЛР

При компрессии грудной клетки к миокарду доставляются кровь и кислород, что обеспечивает внутриклеточное формирование высокоэнергетических фосфатов. При прерывании компрессии грудной клетки коронарное перфузионное давление и кровоток резко уменьшаются, что заставляет клетки тратить резервы высокоэнергетических фосфатов (16). Даже короткие (например, на 10–15 с) паузы или замедление в выполнении компрессии грудной клетки могут снизить вероятность успеха дефибрилляции и возобновления спонтанного кровообращения циркуляции на моделях животных (17) и у человека (18).

## **ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ**

### ***Эхокардиография***

Обычная трансторакальная эхокардиография имеет определенную ценность во время проведения СЛР. Однако иногда использование этого метода ограничено, поскольку сложно получить изображение сердца, когда грудная стенка находится в движении. Трансэзофагеальная эхокардиография обеспечивает во время проведения СЛР получения изображения высокой разрешающей способности в реальном времени. Она может использоваться для: (1) лучшего определения механизмов кровотока во время компрессии грудной клетки; (2) определения наличия перикардального выпота, внутрикардиальной опухоли или тромба, увеличения или гипертрофии камеры, выраженного истощения объема циркулирующей крови, пневмоторакса или расслоения грудного отдела аорты; (3) лучшего определения причины электрической активности без пульса; (4) оценки глобальной и региональной сократимости стенок желудочка после возобновления спонтанной циркуляции и (5) обеспечения визуального контроля при введении внутрисердечных катетеров и электродов искусственного водителя ритма.

### ***Капнография***

Процент углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ), содержащегося в последних нескольких миллилитрах газа, выдыхаемого из легких при каждом выдохе, имеет название концентрация углекислого газа в конце выдоха ( $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ ). При нормальном дыхании и циркуляции показатель  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  составляет в среднем 4–5%. Когда сообщают о показателе  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , часто используют две единицы измерения: проценты и мм рт. ст. (1% примерно

равняется 7 мм рт. ст.). Показатель  $P_{et}CO_2$  можно использовать, чтобы подтвердить правильное размещение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях, особенно в других клинических ситуациях (не при остановке сердца), когда у пациента имеются пульс и адекватное артериальное давление. В таких ситуациях чувствительность и специфичность  $P_{et}CO_2$  для определения правильного размещения эндотрахеальной трубки достигают, соответственно, 100 и 90% (19). У пациента с нормальным сердечным выбросом и отсутствием существенного вентиляционно-перфузионного градиента вентиляция через эндотрахеальную трубку, которая правильно введена в трахею, обеспечивает показатель  $P_{et}CO_2$  от 4 до 5%. Вентиляция через эндотрахеальную трубку, которая была ошибочно введена в пищевод, обеспечивает показатель  $P_{et}CO_2 < 0,5\%$ .

Существует логарифмическая взаимосвязь между  $P_{et}CO_2$  и сердечным выбросом (20). При нормальных или повышенных уровнях сердечного выброса вентиляция является лимитирующим фактором, ответственным за элиминацию большого количества  $CO_2$ , проходящего через легочные сосуды (например, гипервентиляция снижает, а гиповентиляция повышает  $P_{et}CO_2$ ). В этом отношении показатель  $P_{et}CO_2$  тесно приближается к напряжению  $CO_2$  в артериальной крови ( $P_aCO_2$ ) и может использоваться как ориентир в реальном времени относительно адекватности вентиляции. При низких уровнях сердечного выброса (приблизительно менее 50% от нормы на моделях животных) вентиляция имеет значительно меньший эффект на  $P_{et}CO_2$ . Если в такой ситуации вентиляцию поддерживать относительно постоянной, увеличение или снижение сердечного выброса обычно будет отражаться, соответственно, повышением или снижением  $P_{et}CO_2$ . В типичных случаях во время проведения СЛР показатель  $P_{et}CO_2$  составляет от четверти до одной трети нормы, что параллельно отражает низкие уровни сердечного выброса и легочного кровотока (20, 21). По мере того, как  $CO_2$  накапливается в венозной крови, вентиляция позволяет очистить сниженный объем венозной крови, проходящей через легкие, от  $CO_2$ . Это обуславливает низкую концентрацию  $CO_2$  в артериальной крови ( $P_aCO_2$ ) и высокую его концентрацию в центральной венозной крови ( $P_{cv}CO_2$ ) (так называемый веноартериальный градиент  $CO_2$  и рН). В пределах секунд после возобновления спонтанной циркуляции улучшенный сердечный выброс доставляет большие количества венозной крови, изобилующей  $CO_2$ , к легким, и показатель  $P_{et}CO_2$  внезапно возвращается к нормальным или выше нормальных уровням (21–23). Драматическое изменение показателя  $P_{et}CO_2$  вследствие выведения  $CO_2$  из венозной крови от низких уровней до высоких часто является первым клиническим индикатором возобновления спонтанного кровообращения.

Мониторинг  $P_{et}CO_2$  во время проведения СЛР используется для оценки гемодинамического статуса пациента. Неадекватная компрессия грудной клетки обычно ассоциируется с очень низким (например менее 1%) показателем  $P_{et}CO_2$ . Увеличение глубины и силы компрессии грудной клетки сопровождается линейным увеличением  $P_{et}CO_2$  (24). Внутривенное назначение бикарбоната натрия вызывает транзиторное повышение  $P_{et}CO_2$ , поскольку эта субстанция диссоциирует на воду и  $CO_2$ . Нарушения, вызывающие существенное несоответствие вентиляции и перфузии (например тромбоэмболия легочной артерии) или снижение продукции  $CO_2$  (например гипотермия), ассоциируются с низким показателем  $P_{et}CO_2$ . Начальный уровень  $P_{et}CO_2$  также имеет прогностическую ценность. Уровень  $CO_2$  в конце выдоха  $\leq 10$  мм рт. ст., измеренный через 20 мин после начала СЛР, дает возможность точно предсказать смерть у пациентов с остановкой сердца, которая ассоциируется с электрической активностью, но при отсутствии пульса. У таких пациентов СЛР может быть прекращена (25).

## **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

### ***Эндотрахеальная интубация***

Одной из наиболее важных задач на ранних этапах реанимации является обеспечение проходимости дыхательных путей. Это позволяет доставлять кислород в высоких концентрациях, защитить дыхательные пути от аспирации и назначать медикаменты в аэрозолях. Интубация трахеи с помощью эндотрахеальной трубки позволяет выполнить все эти задачи. Обычно она считается оптимальным средством обеспечения проходимости дыхательных путей при СЛР. Во время реанимации через эндотрахеальную трубку часто назначаются адреналин, лидокаин, атропин и налоксон. Адреналин вводят эндотрахеально в более высокой дозе (по крайней мере, в два раза превышающей внутривенную дозу).

### ***Обеспечение проходимости дыхательных путей с помощью ларингеальной маски и комбитрубки***

За последние несколько лет ларингеальная маска стала широко распространенной альтернативой введению эндотрахеальной трубки при многих плановых оперативных вмешательствах, а также при проведении реанимации. Это приспособление легко используется даже медсестрами и парамедиками, и обычно его можно ввести намного быстрее, чем эндотрахеальную трубку. Введение выполняется вслепую, без необходимости использовать ларингоскоп. Обеспечение проходимости дыхательных путей с помощью комбитрубки является альтернативным методом, позволяющим минимально обученным людям эффективно выполнить вентиляцию взрослых, у которых возникла остановка сердца.

### ***Подтверждение правильного размещения дыхательной трубки***

Для уточнения того, где размещена эндотрахеальная трубка либо ларингеальная маска — в трахее или пищеводе у пациента с остановкой сердца, может использоваться показатель  $P_{et}CO_2$ . Если во время проведения СЛР показатель  $P_{et}CO_2$  очень низкий (<0,5%), по крайней мере, на седьмом выдохе после интубации, очень вероятно, что эндотрахеальная трубка была ошибочно введена в пищевод. И наоборот, умеренно низкие (выше 0,5%, но ниже 2,0%) показатели  $P_{et}CO_2$  совсем не обязательно свидетельствуют о нахождении трубки в пищеводе, поскольку имеется много других причин для получения таких показателей во время СЛР (табл. 1). Альтернативой измерению  $P_{et}CO_2$  для подтверждения правильного положения трубки является использование аспирационного шприца или приспособления в виде груши. Такие приспособления присоединяются к эндотрахеальной трубке сразу после ее введения. Для отсасывания через эндотрахеальную трубку используется аспирационный шприц или груша. Если кончик эндотрахеальной трубки находится в трахее, наблюдается легкая аспирация воздуха, поскольку не происходит коллапс трахеи, содержащей хрящи. Если кончик трубки находится в пищеводе, отсасывание приводит к коллапсу пищевода. В таком случае возникает резистентность к потоку воздуха во время аспирации.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАЗОПРЕССОРОВ И ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

### ***Адреналин***

Вазопрессором выбора для использования при СЛР является адреналин. Этот препарат улучшает коронарный и церебральный кровоток посредством усиления

**Таблица 1**  
**Распространенные причины низкого (<2%) показателя  $P_{et}CO_2$**   
**во время проведения СЛР**

Неадекватная вентиляция
Нераспознанная интубация пищевода
Обструкция дыхательных путей
Неадекватный кровоток
Неадекватная компрессия грудной клетки
Гиповолемия
Напряженный пневмоторакс
Перикардальная тампонада
Несоответствие вентиляции-перфузии
Тромбоземболия легочной артерии
Сниженное метаболическое продуцирование $CO_2$
Гипотермия

периферической вазоконстрикции. Повышая коронарное перфузионное давление, адреналин облегчает ресинтез высокоэнергетических фосфатов в миокардиальных митохондриях и увеличивает жизнеспособность кардиомиоцитов и силу сокращения.

Существуют противоречивые мнения относительно оптимальной дозы адреналина для повышения диастолического давления в аорте у человека во время СЛР. Недавние проспективные рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали улучшения клинического исхода при использовании «высокой дозы» адреналина (то есть более 1 мг у взрослых), по сравнению со стандартной дозой (0,5–1 мг) (26–29). В настоящее время АНА рекомендует использовать у взрослых внутривенную дозу 0,5–1 мг через интервалы, не превышающие 3–5 мин. Использование более высоких доз адреналина после начальной дозы 1 мг во время реанимации не рекомендуется, но и не запрещается. Если доза адреналина введена через периферическую вену, сразу после нее нужно болюсно ввести 20 мл физраствора или декстрозы, чтобы гарантировать доставку препарата в центральные отделы венозного русла.

Во время остановки сердца адреналин также может назначаться путем непрерывной внутривенной инфузии (добавьте 30 мл раствора адреналина 1:1000 до 250 мл физраствора или 5% декстрозы и оттитруйте скорость введения до желательной гемодинамической конечной точки). Постоянную инфузию адреналина выполняют в центральные вены, что позволяет уменьшить риск экстравазации. Адреналин не следует добавлять в мешки для инфузии или флаконы, содержащие щелочные растворы.

### **Допамин**

Допамин является менее эффективным, чем адреналин, относительно улучшения кровотока к жизненно важным органам во время СЛР. При проведении реанимации лечение допамином обычно используется в случае гипотензии и шока, имеющих место после восстановления спонтанного кровообращения. При лечении шока, если для поддержания адекватного уровня артериального давления необходимо более 20 мкг/кг/мин допамина, к нему добавляется норадреналин.

### **Добутамин**

Добутамин может быть идеальным препаратом для использования после восстановления спонтанного кровообращения, особенно если у пациента застойная сердечная недостаточность, а не гипотензия. На моделях у животных добутамин, введение которого начиналось в пределах 15 мин после успешной реанимации, позволяет корректировать глобальную систолическую и диастолическую дисфунк-

цию левого желудочка, являющуюся следствием длительной остановки сердца и СЛР (30). В настоящее время АНА рекомендует вводить от 2,0 до 20 мкг/кг/мин добутамина (500 мг, разведенные в 250 мл 5% декстрозы или физрастворе), используя самую меньшую эффективную дозу, необходимую для улучшения гемодинамики. Максимальная доза добутамина составляет 40 мкг/кг/мин.

### **Вазопрессин**

При проведении СЛР при ФЖ на модели свиньи вазопрессин обеспечивает существенно более высокие уровни коронарного перфузионного давления и миокардиального кровотока, чем адреналин (31). Концентрации и вазопрессина, и адренорекортикотропина являются более высокими во время СЛР у пациентов с успешной реанимацией, по сравнению с теми, у которых она не удалась (32). Вследствие этих наблюдений был проявлен существенный интерес к использованию вазопрессина для поддержания коронарного перфузионного давления во время СЛР у человека.

В небольшом слепом рандомизированном клиническом исследовании 40 пациентов, у которых вне госпиталя возникла ФЖ, резистентная к электрической дефибрилляции, получили во время реанимации лечение либо адреналином (1 мг внутривенно;  $n = 20$ ), либо вазопрессином (40 ед. внутривенно;  $n = 20$ ) (33). Семь пациентов (35%) в группе адреналина и 14 (70%) в группе вазопрессина выжили до момента госпитализации ( $p = 0,06$ ). Через 24 ч были живыми 4 пациента (20%) из группы адреналина и 12 (60%) из группы вазопрессина ( $p = 0,02$ ). Три пациента (15%) из группы адреналина и 8 (40%) из группы вазопрессина выжили до момента выписки из стационара ( $p = 0,16$ ). Неврологические исходы были подобными в обеих группах.

К сожалению, по результатам большого, хорошо контролируемого Канадского рандомизированного исследования, показатель выживания до момента выписки из стационара не отличался для пациентов, получавших либо адреналин, либо вазопрессин во время проведения реанимации в отделении неотложной помощи, палате интенсивной терапии или у других госпитализированных пациентов (34). Некоторые эксперты объясняли эти результаты отсутствием отличий между двумя вазоконстрикторами в раннем периоде реанимации. Это сохраняет возможность преимущества вазопрессина, по сравнению с адреналином, в более поздних периодах реанимации, когда вследствие снижения регуляции рецепторов адренергические агенты обычно становятся менее эффективными. Необходимо провести исследование, чтобы определить, имеет ли вазопрессин преимущества перед адреналином в позднем периоде реанимации. Кроме этого, появляется все больше доказательств того, что комбинация вазопрессина и адреналина более эффективна, чем каждый препарат в отдельности (35-37).

### **КОРРЕКЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ**

Выраженное снижение сердечного выброса во время проведения СЛР снижает доставку кислорода к тканям до критически низких уровней. Метаболизм в клетках сдвигается в сторону анаэробного. В результате происходит постепенное накопление молочной кислоты. Уровень  $PCO_2$  начинает повышаться внутри клеток, включая кардиомиоциты, в которых он может достигать очень высоких значений ( $>400$  мм рт. ст.). При таких показателях возникает электрическая активность сердца без пульса (38).

Существует динамическое равновесие между внутриклеточным  $CO_2$  и кровью, проходящей через каждый капиллярный бассейн в организме. По мере того, как  $CO_2$

диффузирует в капиллярную кровь в обмен на кислород,  $\text{CO}_2$  транспортируется к сердцу и легким в венозной крови. Вследствие этого центральная (смешанная) венозная кровь во время закрытого массажа сердца является ацидотической (рН примерно 7,15) и гиперкарбической ( $P_{cv}\text{CO}_2$  прилб. 74 мм рт. ст.). Во время вентиляции  $\text{CO}_2$  удаляется из легких. При хорошо выполняемом закрытом массаже сердца рН артериальной крови обычно нормальный, наблюдают незначительный ацидоз или незначительный алкалоз. В раннем периоде реанимации в артериальной крови может быть незначительный алкалоз, тогда как в венозной крови — ацидоз. Выраженный ацидоз артериальной крови в раннем периоде выполнения закрытого массажа сердца обычно является следствием неадекватной вентиляции или других форм ацидоза (например молочный ацидоз). Оптимальное решение состоит в улучшении техники закрытого массажа сердца и усилении вентиляции, если это возможно. Когда имеется тяжелый ацидоз, несмотря на подтвержденную правильную эндотрахеальную интубацию, гипервентиляцию и адекватно выполняемую внешнюю компрессию грудной клетки, нужно рассмотреть альтернативные методы обеспечения вспомогательной циркуляции (например открытый массаж сердца или подключение аппарата искусственного кровообращения).

В прошлом в раннем периоде проведения закрытого массажа сердца рекомендовалось назначать бикарбонат натрия, поскольку считалось, что этот препарат будет буфером для ионов  $\text{H}^+$ , продуцируемых на фоне анаэробного метаболизма. Однако бикарбонат натрия сам содержит большие количества  $\text{CO}_2$  (260–280 ммоль/л). В плазме происходит высвобождение  $\text{CO}_2$ , и он диффундирует в клетки быстрее, чем  $\text{HCO}_3^-$ , вызывая парадоксальное повышение внутриклеточного  $\text{PCO}_2$  и снижение внутриклеточного рН. Повышение внутриклеточного  $\text{PCO}_2$  в кардиомиоцитах приводит к снижению сократимости сердца, сердечного выброса и артериального давления. Бикарбонат натрия вызывает и другие потенциально вредные эффекты, включая парадоксальный ацидоз цереброспинальной жидкости, гиперосмоляльность, алкалему и перегрузку натрием.

В настоящее время нет убедительных подтверждений пользы лечения бикарбонатом натрия во время закрытой компрессии грудной клетки, и такое лечение не улучшает выживания у экспериментальных животных. АНА больше не рекомендует рутинно применять бикарбонат натрия при проведении реанимации, поскольку этот препарат приносит минимальную пользу или вообще не приносит ее, при этом существенно повышается риск. Если вообще бикарбонат натрия и используется, то лишь после проведения доказанных вмешательств, таких как дефибрилляция, массаж сердца, поддержка вентиляции, включая интубацию и фармакологическое лечение адреналином и антиаритмическими препаратами. В случае использования бикарбоната натрия начальная рекомендованная доза составляет 1 мэкв/кг. Не больше чем половину начальной дозы нужно вводить после этого каждые 10 мин. Есть немного «специфических ситуаций», при которых бикарбонат натрия показан в раннем периоде реанимации, а иногда и повторно. Такие ситуации включают тяжелую гиперкалиемию, известный тяжелый метаболический ацидоз и определенные токсикологические состояния (например, передозировку трициклическими антидепрессантами или барбитуратами). Альтернативные буферные препараты не улучшают выживание во время сердечной реанимации.

## ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

Лечением выбора при ФЖ и ЖТ без пульса является электрическая дефибрилляция. Если аритмию не удалось прекратить после трех начальных разрядов с увели-

чивающейся энергией (200, 200–300 и 360 Дж), интубации, введения адреналина и четвертого разряда (360 Дж), имеется рефрактерная ФЖ либо ЖТ или если, как это часто бывает, аритмия быстро возобновляется, обычно рекомендуется проводить терапию антиаритмическими препаратами. До недавнего времени чаще всего для этой цели использовались лидокаин, бретилия тозилат, прокаинамид,  $\beta$ -блокаторы и сульфат магния. За исключением одного недавнего исследования, нет рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, которые бы подтверждали преимущества этих препаратов, по сравнению с обычным повторением дефибрилляций, продолжением СЛР и назначением время от времени адреналина.

### ***Лидокаина гидрохлорид***

При рефрактерной ФЖ и ЖТ без пульса в рекомендациях АНА предлагается использовать начальную дозу лидокаина 1,5 мг/кг для всех взрослых пациентов. После возобновления спонтанной циркуляции введение лидокаина продолжают в виде внутривенной инфузии со скоростью 30–50 мкг/кг/мин (2–4 мг/мин). Необходимость дополнительных болюсных доз лидокаина обычно определяется клинической реакцией и/или концентрацией лидокаина в плазме. Недавнее Европейское внегоспитальное клиническое исследование при остановках сердца не засвидетельствовало положительных эффектов использования лидокаина, по сравнению с плацебо (в группе плацебо предпринимались повторные попытки дефибрилляции и введения адреналина) у пациентов с повторной и/или рефрактерной ФЖ (39).

### ***Прокаинамид***

Прокаинамид является антиаритмическим препаратом первого класса, вызывающим пресинаптическую ганглионарную блокаду, вазодилатацию и имеющим умеренные негативные инотропные свойства. При проведении реанимации прокаинамид обычно вводится в дозе 1 г (скорость введения 20–30 мг/мин), после чего назначается поддерживающая инфузия со скоростью 1–4 мг/мин. Альтернативный режим, при котором быстрее достигаются терапевтические уровни (у некоторых пациентов через 15 мин), включает нагрузочную дозу 17 мг/кг, которая вводится на протяжении 1 ч, после чего назначается поддерживающая инфузия 2,8 мг/кг/час. У пациентов, у которых препарат может выводиться замедленно, нагрузочная доза снижается до 12 мг/кг, а скорость инфузии — до 1,4 мг/кг/ч. Скорость введения препарата нужно уменьшить или введение временно прекратить, если возникает гипотензия или удлинение интервала QT или комплекса QRS на 50% или больше.

### ***Другие антиаритмические препараты и методы лечения***

Среди других обычных антиаритмических препаратов, которые можно испытать у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ЖТ/ФЖ, выделяют внутривенные  $\beta$ -блокаторы или сульфат магния. К сожалению,  $\beta$ -блокаторы не исследовались формально при остановке сердца, а недавние рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования не продемонстрировали пользы внутривенного введения сульфата магния (40, 41).

Недавно значительно возрос интерес к внутривенному применению амиодарона при лечении пациентов с повторными, угрожающими жизни желудочковыми аритмиями. По данным исследований у госпитализированных пациентов, активность препарата достигается в пределах нескольких минут после внутривенного назначения. Он, по крайней мере, так же эффективен, как и бретилий, в прекращении рефрак-



терных и/или рецидивирующих, угрожающих жизни желудочковых тахикардий, но вызывает меньше побочных эффектов.

В недавнем рандомизированном, контролируемом, клиническом догоспитальном исследовании с участием 504 пациентов с остановкой сердца и рецидивирующими и/или рефрактерными желудочковыми тахикардиями назначение одного внутривенного болюса амиодарона 300 мг во время первого внутривенного введения адреналина обеспечило увеличение выживания на 26% до момента прибытия в госпиталь, по сравнению со стандартной терапией при СЛР (42). Исследование не имело достаточной мощности, чтобы ответить на вопрос, увеличивает ли внутривенное применение амиодарона выживание до момента выписки из стационара. Dogan и соавт. провели рандомизированное, контролируемое клиническое исследование в Торонто (Канада), в котором сравнивали внутривенное введение амиодарона и лидокаина у 347 пациентов с внегоспитальной остановкой сердца. После лечения амиодароном 22,8% из 180 пациентов выжили до момента прибытия в госпиталь, по сравнению с 12,0% из 167 пациентов, получивших лечение лидокаином ( $p = 0,009$ ; соотношение шансов 2,17; 95% доверительный интервал 1,21–3,83).

Таким образом, по сравнению с лидокаином, амиодарон обеспечивает более высокий показатель выживаемости до момента прибытия в госпиталь у пациентов с внегоспитальной ФЖ, резистентной к дефибрилляции. Основными побочными эффектами внутривенного применения амиодарона являются гипотензия и брадикардия, которые обычно хорошо реагируют на проведение терапевтического вмешательства (инфузию жидкости и введение вазопрессоров; атропин и/или искусственный водитель ритма).

Когда у пациента возникает рефрактерная или рецидивирующая ФЖ/ЖТ, нужно рассмотреть другие стратегии лечения и определить возможные причины. Нужно искать и корригировать лежащие в основе метаболические нарушения, в частности, гипокалиемию и/или гипомagneмию. Артериальная гипоксемия и ацидоз устраняются или сводятся к минимуму после эндотрахеальной интубации, вентиляции 100% кислородом и при соблюдении правильной техники выполнения СЛР. Проаритмические эффекты препаратов, гипокалиемия и/или гипомagneмия могут способствовать индуцированию желудочковой аритмии типа пируэт. Хотя можно попробовать ввести сульфат магния, при тахикардии типа пируэт лучше использовать электрическую стимуляцию сердца (или другие формы угнетения первичного ритма, например использование изопротеренола, пока не будет применен искусственный водитель ритма).

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА

### ПРИ БРАДИАСИСТОЛИЧЕСКОЙ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА

Независимо от применяемого лечения, выживание пациентов с остановкой сердца на фоне брадисистолии очень плохое. Перед тем, как сделать вывод, что «ровная линия» является ритмом пациента, всегда важно исключить возможность отсоединения электрода ЭКГ-монитора. У некоторых пациентов с такой картиной ЭКГ на самом деле имеется ФЖ (ритм, более податливый к лечению), маскирующаяся как асистолия. При наличии каких-либо сомнений перед проведением лечения нужно быстро переключить монитор ЭКГ на другое отведение, чтобы подтвердить диагноз. Лечение атропина сульфатом улучшает исходы у пациентов с брадиасистолической остановкой сердца, являющейся следствием чрезмерной вагусной стимуляции. Однако атропин менее эффективен, когда асистолия или идиовентрикулярные ритмы без пульса являются следствием длительной ишемии или механического повреждения миокарда.

Пациентам с брадиасистолической остановкой сердца назначается внутривенно атропин в дозе 1 мг. При сохранении асистолии введение атропина повторяется каждые 3–5 мин. У большинства взрослых пациентов полная ваголитическая доза составляет 3 мг (0,04 мг/кг) внутривенно. Полная ваголитическая доза назначается лишь в случае брадиасистолической остановки сердца. Эндотрахеальное введение атропина (1–2 мг, разведенные в 10 мл стерильной воды или физраствора) обеспечивает быстрое начало действия, подобно внутривенной инъекции.

Искусственный водитель ритма (чресвенозный, трансторакальный или чрескожный) редко влияет на выживание в случаях остановки сердца без свидетелей, при регистрации асистолии или брадикардии без пульса. Однако искусственный водитель ритма чрезвычайно полезен пациентам с брадикардией и наличием пульса, а также у отобранных пациентов, которым пейсмейкер может быть установлен сразу после развития нарушения проводимости. В таких случаях удар кулаком по груди не также может стимулировать возобновление желудочковых комплексов и пульса («кулачный ритм»).

Эндогенный аденозин, высвобождаемый во время гипоксии миокарда и ишемии, приводит к расслаблению гладких мышц сосудов, снижает сократимость предсердий и желудочков, вызывает угнетение автоматизма пейсмейкеров и нарушает атриовентрикулярное проведение. Клеточным электрофизиологическим эффектам аденозина можно конкурентно противодействовать путем применения метилксантинов, но не атропина. Показано, что аминофиллин, конкурентный неспецифический антагонист аденозина, возобновил электрическую активность сердца в пределах 30 с у 12 из 15 пациентов, находящихся в стационаре, с брадисистолической остановкой сердца, рефрактерных к введению атропина и адреналина (43). Еще одно рандомизированное клиническое пилотное исследование выявило, что блокада аденозина восстанавливает нормальный синусовый ритм у некоторых пациентов с брадиасистолией, не реагирующих на общепринятую терапию (44). Хотя необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы определить потенциальное значение блокады аденозина при брадиасистолической остановке сердца, блокада аденозина не должна применяться при наличии ФЖ. Использование данного препарата может существенно осложнить лечение этого вида аритмии.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА**

### **С ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ БЕЗ ПУЛЬСА**

Электрическая активность без пульса — это состояние, когда на ЭКГ выявляется организованная электрическая активность, но отсутствует эффективное кровообращение, о чем свидетельствует отсутствие пульса. В основе данного феномена может лежать много потенциальных причин. Наиболее распространенные общие признаки — ишемия миокарда и дисфункция вследствие интрамиокардиального увеличения  $\text{CO}_2$ . Прогноз обычно плохой, кроме случаев, когда удается определить и корригировать дискретную и податливую к лечению причину электрической активности без пульса. Усилия нужно направлять на выявление причин, таких как гиповолемия, гипоксемия, ацидоз, напряженный пневмоторакс и перикардальная тампонада.

## ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death—United States, 1999. *MMWR* 2002;51:123–126.
- Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151–159.
- Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832–1847.
- Saklayen M, Liss H, Markert R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation. Survival in 1 hospital and literature review. *Medicine* 1995;74:163–175.
- Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002;347:1242–1247.
- White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. *Ann Emerg Med* 1996;28:480–485.
- Porter TR, Ornato JP, Guard CS, et al. Transesophageal echocardiography to assess mitral valve function and flow during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 1992;70:1056–1060.
- Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. The Ontario trial of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for in-hospital and prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1996;275:1417–1423.
- Sack JB, Kesselbrenner MB, Jarrad A. Interposed abdominal compression-cardiopulmonary resuscitation and resuscitation outcome during asystole and electromechanical dissociation. *Circulation* 1992;86:1692–1700.
- Halle AA, 3rd. Alternatives to conventional chest compression. *New Horiz* 1997;5:112–119.
- Tang W, Weil MH, Schock RB, et al. Phased chest and abdominal compression-decompression. A new option for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1997;95:1335–1340.
- Plaisance P, Lurie KG, Payen D. Inspiratory impedance during active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a randomized evaluation in patients in cardiac arrest. *Circulation* 2000;101:989–994.
- Voelckel WG, Lurie KG, Zielinski T, et al. The effects of positive end-expiratory pressure during active compression decompression cardiopulmonary resuscitation with the inspiratory threshold valve. *Anesth Analg* 2001;92:967–974.
- Lurie KG, Voelckel WG, Zielinski T, et al. Improving standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve in a porcine model of cardiac arrest. *Anesth Analg* 2001;93:649–655.
- Lurie K, Zielinski T, McKnite S, Sukhum P. Improving the efficiency of cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve. *Crit Care Med* 2000;28(11 Suppl):N207–N209.
- Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Importance of continuous chest compressions during cardiopulmonary resuscitation: improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario. *Circulation* 2002;105:645–649.
- Sato Y, Weil MH, Sun S, et al. Adverse effects of interrupting precordial compression during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1997;25:733–736.
- Eftestol T, Sunde K, Steen PA. Effects of interrupting precordial compressions on the calculated probability of defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002;105:2270–2273.
- Ornato JP, Shipley JB, Racht EM, et al. Multicenter study of a portable, hand-size, colorimetric end-tidal carbon dioxide detection device. *Ann Emerg Med* 1992;21:518–523.
- Ornato JP, Garnett AR, Glauser FL. Relationship between cardiac output and the end-tidal carbon dioxide tension. *Ann Emerg Med* 1990;19:1104–1106.
- Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1987;257:512–515.
- Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med* 1985;13:907–909.
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1988;318:607–611.
- Ornato JP, Levine RL, Young DS, et al. The effect of applied chest compression force on systemic arterial pressure and end-tidal carbon dioxide concentration during CPR in human beings. *Ann Emerg Med* 1989;18:732–737.
- Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;337:301–306.
- Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 1998;339:1595–1601.
- Callahan M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992;268:2667–2672.
- Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al. A comparison of standard dose epinephrine and high dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 1992;327:1051–1055.
- Stiell IG, Hebert PC, Weitzman B, et al. A study of high-dose epinephrine in human CPR. *N Engl J Med* 1992;327:1047–1050.
- Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610–2613.
- Lindner KH, Prenal AW, Pfenninger EG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995;91:215–221.
- Lindner KH, Haak T, Keller A, et al. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996;75:145–150.
- Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349:535–537.
- Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:105–109.
- Voelckel WG, Wenzel V, Lindner KH. Is one drug enough? Arginine vasopressin in pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002;52:157–158.
- Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, et al. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2002;30:957–962.
- Lurie KG, Voelckel WG, Iskos DN, et al. Combination drug therapy with vasopressin, adrenaline (epinephrine) and nitroglycerin improves vital organ blood flow in a porcine model of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2002;54:187–194.
- Johnson BA, Weil MH, Tang W, et al. Mechanisms of myocardial hypercarbic acidosis during cardiac arrest. *J Appl Physiol* 1995;78:1579–1584.
- Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Chamberlain D. Lidocaine and bretylium in resistant ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:449.
- Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, et al. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Duke Internal Medicine Housestaff. Lancet* 1997;350:1272–1276.
- Miller B, Craddock L, Hoffenberg S, et al. Pilot study of intravenous magnesium sulfate in refractory cardiac arrest: safety data and recommendations for future studies. *Resuscitation* 1995;30:3–14.
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871–878.

43. Viskin S, Belhassen B, Roth A, et al. Aminophylline for bradyasystolic cardiac arrest refractory to atropine and epinephrine. *Ann Intern Med* 1993;118:279–281.
44. Mader TJ, Gibson P. Adenosine receptor antagonism in refractory asystolic cardiac arrest: results of a human pilot study. *Resuscitation* 1997;35:3–7.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВСС	— внезапная сердечная смерть
ЖТ	— желудочковая тахикардия
КПД	— коронарное перфузионное давление
СЛР	— сердечно-легочная реанимация
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ЭКГ	— электрокардиография
АНА	— American Heart Association; Американская кардиологическая ассоциация
$P_a\text{CO}_2$	— парциальное давление $\text{CO}_2$ в артериальной крови
$P_{cv}\text{CO}_2$	— парциальное давление $\text{CO}_2$ в центральной венозной крови
$P_{et}\text{CO}_2$	— напряжение $\text{CO}_2$ в конце выдоха

**ВВЕДЕНИЕ**

Сердечная реабилитация в сегодняшнем понимании — это синтез физических тренировок, модификации факторов риска, психосоциальной поддержки и образования с целью облегчения повторной адаптации к нормальной жизни через улучшение функционального состояния и коррекцию факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Рандомизированные исследования, проведенные в основном в период между 1975 и 1985 годами, выявляли снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты внезапной сердечной смерти на 20–30%, но обычно не могли достичь индивидуальной статистической значимости из-за недостаточного объема выборки (табл. 1). Помимо традиционных сердечных конечных точек, целевыми исходами вмешательства в последнее время стали также улучшение качества жизни и эффективность затрат.

Сердечная реабилитация подвергается быстрым изменениям, что обусловлено уменьшением длительности пребывания в стационаре, изменениями популяции пациентов, а также вследствие внедрения препаратов, замедливших прогрессирование заболевания и уменьшивших число клинических событий в крупных клинических исследованиях. Реабилитация сегодня обеспечивается через различные модели: на базе клиник и центров, общины и на дому. В некоторых исследованиях высказано предположение, что пациенты, стратифицированные в группу низкого риска, больше всего получают пользу от модификации факторов риска ИБС, у пациентов, которые прежде считались плохими кандидатами на реабилитацию (например, пожилые или пациенты с существенной дисфункцией левого желудочка и низкой функциональной способностью), существенно улучшалось относительное функциональное состояние вследствие реабилитации.

Модификация факторов риска у пациентов с диагностированным ранее поражением коронарных артерий имеет даже больше доказательств положительных эффектов, чем физическая нагрузка. Помимо снижения частоты будущих острых коронарных событий и необходимости последующей реваскуляризации, новые данные свидетельствуют о возможности остановить развитие, а в некоторых случаях даже вызвать регрессию коронарного атеросклероза.

**СЕРДЕЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ВИД ТЕРАПИИ  
В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ИБС*****Эволюция сердечной реабилитации  
от прогрессирующей активности***

Сначала под сердечной реабилитацией понимали формализацию увеличения физической активности после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ) (1).

**Таблица 1**  
**Исходы избранных проспективных исследований сердечной реабилитации**

Исследование	Год	Число пациентов	Сердечно-сосудистая смерть			p	Нефатальный ИМ		
			Наблюдение (мес.)	Лечение (%)	Контроль (%)		Лечение (%)	Контроль (%)	p
Kentala	1972	158	24	10,39	12,35	НД	7,79	4,94	НД
Wilhelmsen	1975	315	48	17,72	21,02	НД	15,82	17,83	НД
Palatsi	1976	380	29	4,20	5,80	НД	4,90	6,00	НД
Hakkila <sup>a</sup>	1977	350	23	10,40	12,30	НД			
Kallio <sup>a</sup>	1979	375	36	18,62	29,41	0,02	18,09	11,23	<0,10
Shaw	1981	651	36	4,33	6,10	0,4	4,64	3,35	НД
Carson	1982	303	24	7,95	13,82	НД(1)	7,80	6,58	НД
Vermeulen	1983	98	60	4,26	9,80	НД	8,51	17,65	0,05
Rechnitzer	1983	733	48	3,96	3,67	НД	10,29	9,32	НД
Roman	1983	193	108	13,98	24,00	НД(2)	9,68	8,00	НД(2)
ВОЗ	1984	1360	36	11,91	13,44	НД	10,64	9,16	НД
Froelicher	1984	146	12	0,00	1,35	НД	1,39	2,70	НД
Marra	1985	167	55	5,95	4,82	НД	5,95	10,84	НД
Hedback <sup>b</sup>	1987	305	60	27,21	30,38	НД	17,30	33,30	0,02
Hamalainen <sup>a</sup>	1989	375	120	35,10	47,10	0,02	25,60	19,30	НД
Hedback <sup>b</sup>	1993	305	120	36,70	48,10	<0,001	28,60	39,90	<0,001
Debusk	1994	585	12	3,80	3,10	НД			
Haskell	1994	300	48	1,38	1,94	НД	4,14	7,10	0,23

<sup>a,b</sup> Те же популяции исследования.

НД(1): значимо для пациентов с нижним ИМ;  $p < 0,01$ .

НД(2): используя анализ таблиц жизни;  $p < 0,05$ , используя грубый подсчет частоты смертей.

(Адаптировано из источника 49.)

Вплоть до начала 1950-х годов физическая нагрузка после острого ИМ считалась негативным фактором, и пациентам назначались длительные периоды постельного режима. В работах Levine и соавторов оценивались возможности ранней физической активности, такой как сидение в кресле, или постепенное расширение физической активности (2). В конце 1960-х годов трехнедельная госпитализация после ИМ все еще оставалась рутинной в США. Исследования по ранней мобилизации начали активно проводиться в 1970-х годах, особенно в Великобритании и других странах, где стоимость госпитализации уже стала серьезной социальной проблемой. Сформировалась структурированная программа физических тренировок до и/или после выписки из стационара. Но в последнее десятилетие сердечная реабилитация стала мультидисциплинарной проблемой. Ее роль заключается во всесторонней превентивной практике, включающей стратификацию риска, физические тренировки, вторичную модификацию факторов риска и персональную/профессиональную адаптацию (3).

Самая последняя тенденция — сочетание или присоединение программ сердечной реабилитации к другим программам, таким как липидные клиники, занимающиеся коррекцией факторов риска или обеспечивающие модели лечения хронических заболеваний (4, 5).

### **Физиология физических нагрузок, важных для улучшения функционального состояния пациентов с ИБС**

Периферическая адаптация, в основном определяемая более эффективной экстракцией кислорода и его использованием скелетными мышцами, является ключевым аспектом улучшения функционального состояния на фоне физических тренировок. Уменьшение симптомов, связанных с физической активностью, у многих пациентов с ИБС после программы умеренных физических тренировок в значительной степени является следствием снижения объема коронарного кровотока, необходимого для обеспечения потребности миокарда в кислороде при выполнении

определенной физической нагрузки. Это особенно очевидно при субмаксимальных нагрузках, то есть нагрузках ниже анаэробного порога. Анаэробный порог определяют как максимальное потребление кислорода, которое поддерживается без увеличения количества лактата в крови (6). Этот порог позволяет эффективно отделить рутинную физическую активность от атлетических нагрузок. Регулярные физические тренировки приводят к снижению периферической сосудистой резистентности, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и внутримиокардиального напряжения стенки во время физической нагрузки, что обычно обеспечивает увеличение длительности нагрузки.

Роль физических нагрузок не изучалась отдельно в исследованиях, оценивавших регресс атеросклероза с помощью коронарографии. Однако было показано, что интенсивная программа физических тренировок в сочетании с умеренными диетическими вмешательствами способствует уменьшению прогрессирования коронарного атеросклероза, а также индуцированной стрессом ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией (7). Кроме того, в той же группе пациентов степень улучшения (прогрессирование, стабилизация, регресс атеросклероза) зависела от еженедельного количества физических нагрузок. Регресс атеросклероза наблюдался лишь у пациентов, физическая нагрузка у которых составляла в среднем 2200 ккал в неделю, тогда как ангиографически подтвержденное замедление прогрессирования коронарного атеросклероза наблюдалось у пациентов, у которых нагрузка в среднем составляла 1500 ккал в неделю. Отчетливый положительный эффект физических тренировок на периферическую сосудистую резистентность, адаптацию вегетативной нервной системы, систему свертывания крови и функцию тромбоцитов, очевидно, связан как с процессом первичного атерогенеза, так и с ролью разрыва бляшки, ведущего к инициации острых коронарных событий.

Четкие доказательства того, что физическая нагрузка стимулирует развитие коронарных коллатералей у людей (8), отсутствуют. Однако в исследованиях, проведенных в середине и в конце 1990-х годов, предположили возможность возникновения адаптационных изменений, способствующих улучшению коронарного кровотока (9) и развитию коллатералей (10). В некоторых исследованиях высказано предположение, что регресс атеросклероза существенно связан с уменьшением коллатерализации (11). Были сообщения об улучшении систолической функции желудочков в результате физических тренировок у здоровых пожилых людей (12), но этот феномен не выявлялся у пациентов с ИБС (13).

Фракция выброса не позволяет предвидеть того, как пациент будет переносить физические нагрузки. Считается, что это связано с присущей сердцу пациента способностью к адекватному приросту ЧСС, а также со способностью к увеличению ударного объема вследствие изменений пост- или преднагрузки, а также сократимости. Пациент с крайне увеличенными камерами сердца и адекватным резервом ЧСС (посредством нормальной хронотропной реакции) может иметь адекватный сердечный выброс, чтобы выполнять среднего уровня длительную физическую нагрузку, несмотря на очень низкую фракцию выброса (14).

### ***Компоненты программы реабилитации***

Программы сердечной реабилитации традиционно определялись фазами в соответствии с временным и функциональным статусом пациента по отношению к индексному коронарному событию. Хотя в некоторых клиниках такая определительная система уже не пользуется популярностью, она остается полезной для целей классификации. I фаза реабилитации соответствует лечению стационарного пациента.

**Таблица 2**  
**Характеристики заболеваний с низким, промежуточным и высоким риском, определенные во время проведения теста с нагрузкой**

Низкий риск
≥8 MET через 3 недели после сердечного события
Симптомы отсутствуют
Промежуточный риск
≤8 MET через 3 недели после сердечного события
Стенокардия при средней или интенсивной нагрузке
Анамнез застойной сердечной недостаточности
Высокий риск
≤5 MET через 3 недели после сердечного события
Индucedированная нагрузкой гипотензия
Ишемия, индуцированная при низких уровнях нагрузки
Сохранение ишемии после нагрузки
Продолжительная аритмия

MET — метаболический эквивалент.  
 (Воспроизведено с разрешения из источника 20.)

Основная цель компонента физической активности I фазы — довести состояние пациента до уровня, который бы отвечал физическим потребностям после выписки. Это являлось довольно простой задачей, поскольку большая часть повседневной домашней активности соответствует уровню ниже 3–4 MET (1 MET = метаболическая потребность в кислороде в состоянии покоя). Однако вследствие уменьшения времени пребывания в стационаре период времени для проведения физических тренировок пациента ограничился. Период стационарного лечения недостаточный для получения пациентом навыков, необходимых для самостоятельного мониторинга физической активности, определяемого достижением адекватного понимания пациентом патологического процесса. С учетом хаоса, в который погружен пациент вследствие острого коронарного события, самое большее, чего обычно можно достичь, — начать процесс идентификации факторов риска и изменения стиля жизни. Таким образом, рациональная тенденция в I фазе программы состоит скорее в том, чтобы сосредоточить внимание на оценке рисков и потребностей, а также в обеспечении мотивации пациентов участвовать в соответствующей программе реабилитации в амбулаторном периоде (II или III фаза). II фаза программы проводится под контролем мониторирующего ЭКГ и под наблюдением персонала; III фаза программы проводится лишь под наблюдением персонала. В настоящее время II и III фазы представляют собой программы для амбулаторных пациентов, проводимые на базе специализированного центра. Они включают мониторинг ЭКГ, физические нагрузки под наблюдением персонала, образовательные мероприятия и коррекцию факторов риска. Физические нагрузки сочетаются с обучением и психосоциальной поддержкой пациентов, направленной на модификацию поведения, характерного для пациентов с ИБС, а также благоприятное возвращение к соответствующему пациенту и активному образу жизни (15).

Используя многофакторный подход, нужно обратить внимание на все потенциальные факторы риска (3). У пациентов работоспособного возраста обычно имеются также специфические проблемы, связанные с их профессиональной занятостью (16). Поскольку все большее внимание делается на качественном выживании и на экономической оценке медицинской помощи (17), основное внимание во многих программах ушло далеко за рамки предполагаемого влияния физических тренировок на смертность. Сегодня сердечная реабилитация больше рассматривается как «мягкая технология», имеющая большой потенциал влиять на исходы, включающие



отдаленное выживание после ИМ, но не ограничивающиеся ИМ. Вполне вероятно, что в будущем акцент будет сделан на фазе III программы для амбулаторных пациентов, обеспечивающей наблюдение и руководство для большого количества пациентов при использовании относительно недорогих программ на базе общины (18) или в домашних условиях (19).

### **Стратификация риска**

Сердечная реабилитация стала источником нескольких важных концепций в современной кардиологии, включая прогрессирующее увеличение объема активности после ИМ, измерение предполагаемой нагрузки и стратификацию риска. Процесс стратификации риска стал интегральной частью ведения пациентов как во время, так и после любого острого миокардиального события (20). Три фактора определяют прогноз для любого пациента, перенесшего ИМ: общий объем миокарда, находящегося в данное время в состоянии ишемии, степень дисфункции ЛЖ и миокардиальный аритмогенный потенциал пациента. Таким образом, результаты процесса стратификации риска служат вехами при ведении пациента (табл. 2). Кроме того, результаты стратификации риска определяют стратегию ведения пациента на протяжении всего процесса реабилитации. Таким образом, определения низкого, промежуточного и высокого риска применяются с целью создания рекомендаций и стандартов, используемых при планировании и проведении программ, например штат и необходимые ресурсы, такие как ЭКГ-телеметрия, а также для возмещения стоимости услуг (21, 22).

## **ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ВЫЖИВАНИЕ И ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВТОРНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

### **Исследования физических нагрузок либо их сочетания с дополнительными вмешательствами**

Проспективные исследования, в основном выполненные в 1970-х и 1980-х годах (см. табл. 1), выявили тенденцию к снижению смертности пациентов, принимавших участие в программах реабилитации после острого ИМ. Недостаточный размер выборки, ограниченный период наблюдения в динамике и высокая частота выбывания из исследований (иногда до 50%) привели к тому, что ни одно отдельное рандомизированное исследование физических тренировок не имело достаточной статистической информативности, чтобы доказать свою эффективность (23, 24). В 1988 году Oldridge и соавторы опубликовали метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований с участием 4347 пациентов. Было отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности примерно на 25% среди пациентов, принимавших участие в программах физической реабилитации (23). Физические тренировки начинали между 8-й и 36-й неделями после ИМ. Их продолжительность составляла 6–48 месяцев. В этом совокупном анализе выявлено существенное снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности, соотношение шансов 0,76 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,92,  $p = 0,004$ ). Уменьшение смертности было более выраженным у пациентов, выполнявших программу физических нагрузок в течение 52 недель и больше. Оно имело лишь пограничную статистическую значимость в том случае, если программа физических нагрузок длилась 12–52 недели. Не было выявлено статистически значимого влияния на смертность у пациентов, у которых период физических нагрузок составлял 12 недель и менее. Это особенно заслуживает внимания, поскольку продолжительность большинства современных

программ составляет 8–12 недель (и лишь на протяжении такого периода они финансируются), а впоследствии участие пациентов в других программах остается под большим вопросом.

O'Connor и соавторы опубликовали подобный анализ годом позже и пришли к подобному выводу, а именно: сердечная реабилитация позволила уменьшить общую и сердечно-сосудистую смертность на 20%. Они отметили также снижение на 37% частоты внезапной сердечной смерти (соотношение шансов 0,63; 95% ДИ 0,41–0,97) в течение года после программы физических нагрузок. Через 2 и 3 года соотношения шансов и 95% ДИ составили соответственно 0,76 (0,54–1,06) и 0,92 (0,69–1,23). Это свидетельствует о пользе реабилитаций, хотя влияние статистически не достоверно (24).

В других исследованиях сообщается, что физические тренировки способствуют уменьшению частоты внезапной смерти. Физическая нагрузка способствует улучшению электрической стабильности миокарда благодаря множеству различных механизмов: снижению региональной ишемии при субмаксимальной нагрузке, уменьшению содержания катехоламинов в миокардиальном субстрате в покое и при субмаксимальной нагрузке, а также повышению порога фибрилляции желудочков вследствие снижения уровня циклического аденозинмонофосфата.

Были предложены и другие объяснения влияния физических нагрузок на смертность. У пациентов, подвергающихся физическим тренировкам на выносливость, меняется баланс между симпатической и парасимпатической активностью. Об этом свидетельствовала модификация вариабельности ЧСС при спектральном анализе, отражающая повышение вагусного тонуса при физических тренировках (25).

Уменьшение на треть частоты случаев внезапной смерти частично объясняется улучшением наблюдения за больными при проведении программ реабилитации (18). Частые регулярные контакты со знающим и опытным персоналом обеспечивают возможность для раннего выявления потенциально опасных факторов, таких как декомпенсированная ишемия или сердечная недостаточность. Отсутствие опасности для пациентов, участвующих в программах реабилитации под непосредственным наблюдением, дополнительно подтвердили VanCamp и Peterson в обзоре 1986 г. Среди 21 случаев остановки сердца, наблюдавшихся при проведении физических тренировок на протяжении более 2 млн пациенто-часов, было отмечено лишь 3 фатальных исхода. Таким образом, сердечная реабилитация может влиять как на частоту внезапной смерти, так и на выживание в случаях остановки сердца.

Метаанализы Oldrich и O'Connor не выявили какого-либо снижения частоты нефатальных повторных инфарктов после индексного ИМ при проведении сердечной реабилитации, базирующейся на физической нагрузке. Помимо возможности реального отсутствия эффекта, это можно объяснить и другими факторами, в том числе неадекватным вниманием к другим факторам риска и предубежденным отбором. В результате в программах реабилитации меньше участвовали пациенты с сохраняющимися симптомами и высоким риском возникновения повторного ИМ. Кроме того, наблюдение в динамике было недостаточным.

### **Модификация других факторов риска ИБС**

Поскольку существует много причин возникновения ИБС, а современные программы сердечной реабилитации включают мультидисциплинарные подходы, пользу от индивидуальных вмешательств, нацеленных на специфические факторы риска, определить сложно. Совершенно ясно, что тенденция к более агрессивному подходу к вторичной профилактике повлияла на построение и, вполне вероятно, на эффек-

тивность программ сердечной реабилитации. Есть ряд доказательств, указывающих на пользу многофакторного подхода. Помимо физической нагрузки, в этих программах корригировали психологические факторы, липидные нарушения (раздел 22), гипертензию (раздел 30), диабет, а также курение (разделы 22 и 41).

Прогресс в понимании патогенеза острых коронарных синдромов обусловил эволюцию подходов к вторичной профилактике. Теперь они рационально сочетают вмешательства, направленные на множественные факторы риска и нацеленные на индивидуальную уникальную комбинацию факторов риска. Понимание образа жизни конкретного пациента и поведенческих факторов, подлежащих модификации как факторы риска, идеально вписывается в мультидисциплинарный индивидуализированный подход, применяемый в современных всесторонних программах сердечной реабилитации постинфарктных пациентов.

### **Влияние психологического стресса и депрессии на сердечные события и выживание, положительный эффект физических тренировок**

В течение веков взаимосвязь между сердцем и мозгом была предметом спекулятивных рассуждений. Однако лишь недавно появилось понимание тонкостей этой ассоциации, ее влияния на прогноз и лечение ИБС. Была выявлена связь между мозговой активностью и фибрилляцией желудочков. Кроме того, недавно было показано, что психологический стресс может влиять на предрасположенность людей к внезапной сердечной смерти (27).

Существование связи определенных специфических характеристик больных с ИБС оставалось противоречивым в течение многих лет, с момента первого сообщения об этой ассоциации Rosenman и Friedman (27a). «Тип А» профиля личности включает такие поведенческие характеристики, как агрессивность/дух соперничества, постоянная нехватка времени и лабильная враждебность. Этот тип личности связывали со смертностью от ИБС, а также с распространенностью и прогрессированием коронарного атеросклероза. Однако исследования, проведенные в течение определенного периода времени, не смогли четко подтвердить эту взаимосвязь. В настоящее время существует мнение, что потенциально деструктивным компонентом является определенный элемент классического профиля личности, такой как злость/враждебность (28).

В постинфарктный период очень распространена депрессия (29). Frasure-Smith и соавторы показали, что большая депрессия после инфаркта миокарда имеет существенное *независимое* влияние на сердечную смертность на протяжении первых 6 месяцев после выписки из стационара (30). Депрессия была наиболее значимым предиктором смертности (соотношение риска 5,74; 95% ДИ 4,61–6,87;  $p = 0,0006$ ). Влияние депрессии оставалось значимым даже с учетом дисфункции левого желудочка и ИМ в анамнезе, которые были также значимыми многофакторными предикторами смертности (корригированное соотношение риска 4,29; 95% ДИ 3,14–5,44;  $p = 0,013$ ).

Важное значение имеют также и другие проявления психосоциальной дисфункции. Они включают социальную изоляцию и степень жизненного стресса. Имеются также данные, позволяющие предположить, что эти серьезные коморбидные психосоциальные состояния своевременно не распознаются и не лечатся.

Существует популярное мнение, что физическая нагрузка улучшает состояние психологического благополучия. В отдельных исследованиях пациенты сообщали о существенном субъективном улучшении настроения, уменьшении тревоги

и повышении уверенности в себе. В этих исследованиях акцент обычно делался на специфических изменениях психологических параметров или личностных характеристик, таких как положительное самомнение и самоуважение. Также наблюдалось нейрофизиологическое улучшение. Например, у пациентов с ИБС физические тренировки приводили к снижению уровней норадреналина в плазме. Добавление психосоциальных методов лечения к стандартным режимам сердечной реабилитации снижает смертность и заболеваемость, психологический дистресс и некоторые биологические факторы риска (31).

Таким образом, сердечная реабилитация оказывает существенное положительное психологическое влияние на пациентов с ИБС. Она может являться альтернативным методом или дополнением к лечению патологических психологических состояний. Есть данные, что у пациентов с ИБС аффективные и стрессовые расстройства представляют собой потенциально важную проблему и им нужно противодействовать, а проведение сердечной реабилитации обеспечивает отличную возможность коррекции психологических проблем.

## **ДРУГИЕ ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ**

### ***Качество жизни как альтернативная конечная точка***

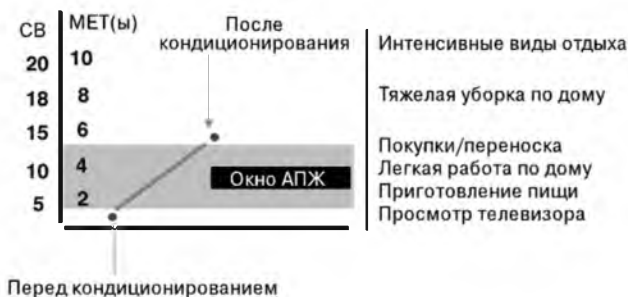
За последнее десятилетие понятие качества жизни стало занимать все более важное место в медицине и кардиологии (32). Хотя интерес был сосредоточен на влиянии на качество жизни с помощью более дорогих методов лечения, в частности аортокоронарного шунтирования, многие другие подходы, несмотря на их стоимость, все чаще анализируются с точки зрения их влияния на качество жизни (33). Сердечная реабилитация не является исключением. Поскольку параметры качества жизни становятся более понятными и стандартизированными, эти субъективные исходы подвергаются все более пристальному и надлежащему анализу (34).

Сердечная реабилитация оказывает важное влияние на восприятие качества жизни. Многие участники получают удовольствие от программы реабилитации и ценят ее, но существует немного параметров качества жизни, различия между которыми можно было бы измерить (35). В исследовании, в котором пациенты с низким риском проходили краткий курс реабилитации, наблюдалось незначительное отличие результатов между принимавшими участие в программе реабилитации и теми, кто получал стандартное лечение (36). Очевидно, пациенты с низким риском могут возобновить нормальную ежедневную рутинную активность, независимо от участия в программах физической реабилитации. Поэтому маловероятно, чтобы реабилитация повлияла на их восприятие качества жизни.

Однако потенциальное влияние на качество жизни тем больше, чем хуже функциональное состояние пациента на момент вхождения в программу. Если предположить, что нет других серьезных препятствий для физических тренировок, реабилитация помогает достичь достаточного функционального уровня для выполнения большинства ежедневных рутинных задач, например поддержания физической независимости, помощи супругу-инвалиду или участия в большинстве социальных видов активности (рис. 1).

### ***Снижение числа клинических событий как суррогатный критерий регресса атеросклероза***

В течение последнего десятилетия усиленное внимание было обращено на вторичную профилактику ИБС атеросклеротического генеза в контексте программ



**Рис. 1.** Влияние физических тренировок на гипотетического пациента, у которого на момент начала участия в программе отмечена ограниченная толерантность к физической нагрузке. Обратите внимание, что пациент, который в основном вел сидячий образ жизни, может достичь функционального состояния, обеспечивающего большинство рутинных видов деятельности на момент завершения 8–12-недельного курса физических тренировок. СВ — сердечный выброс; АПЖ — активность повседневной жизни; MET — метаболический эквивалент (сидение в покое (1 MET) требует 3,5 мл O<sub>2</sub>/кг/мин).

сердечной реабилитации (20). Ряд клинически важных исследований с использованием серийных ангиографий обеспечил убедительные доказательства того, что при определенных вмешательствах можно достичь замедления прогрессирования или даже реального регресса коронарного атеросклероза (37, 38). Большинство исследований сосредоточились на стратегиях, нацеленных на улучшение липидов сыворотки посредством снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) путем использования препаратов, диеты, физической нагрузки, снижения стресса или их комбинации.

Ornosh и соавторы опубликовали результаты проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования, показавшего, что всестороннее изменение образа жизни способно повлиять на коронарный атеросклероз уже через 1 год (38). Существенный регресс атеросклеротических бляшек после агрессивного липидоснижающего лечения без использования липидоснижающих средств также был показан в ангиографических исследованиях, проведенных Schuler и соавторами (7). Они оценивали применимость и эффекты интенсивных физических нагрузок и низкожировой диеты на морфологию коронарных артерий и перфузию миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий, которое проявлялось как активная стенокардия. После 12 месяцев интенсивных физических нагрузок и низкожировой, низкохолестериновой диеты (диета 3-й фазы в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации) повторная коронарография выявила увеличение относительных и минимальных диаметров коронарных артерий при использовании количественной обработки изображений. Также наблюдалось уменьшение степени индуцированной стрессом ишемии миокарда.

По данным Haskell и соавторы, интенсивная множественная коррекция факторов риска, обеспеченная в модели лечения на дому под контролем медсестер в течение длительного периода (4 года), существенно уменьшает скорость прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях мужчин и женщин с ИБС и снижает частоту госпитализаций по поводу клинических сердечных событий (39). В этом исследовании

**Таблица 3**  
**Клинические исходы избранных исследований вторичной профилактики**

Исследование	Год	Наблюдение (мес.)	Сердечно-сосудистые события – исследуемые группы		Сердечно-сосудистые события – группы контроля		Скорость изменений (%)	P
			(Число пациентов)	(%)	(Число пациентов)	(%)		
FATS	1990	30	10/52	19,23	05/94	5,32	-0,73	<0,05
STARS	1992	30	10/28	35,71	01/26	3,85	-0,80	<0,05
REGRESS	1992	24	93/434	21,43	59/450	13,11	-0,35	<0,002
PLAC	1993	36	13/76	17,11	05/75	6,67	-0,61	<0,04
MARS	1994	48	31/124	25,00	22/124	17,74	-0,32	НД
MAAS	1994	48	51/88	57,95	40/193	20,73	-0,30	<0,05
SCRIP	1994	48	44/155	28,39	25/145	17,24	-0,40	<0,05

проводилось вмешательство, направленное на множественную коррекцию факторов риска, аналогичное всесторонней длительной программе сердечной реабилитации в сочетании с применением, в случае необходимости, холестеринснижающего препарата. Было отмечено высокодостоверное улучшение нескольких факторов риска и уменьшение скорости сужения сегментов пораженных коронарных артерий. Этот показатель был на 47% меньше, чем у пациентов из группы обычного лечения. Вероятно, еще более важно то, что при одинаковом количестве случаев смерти (3) в каждой группе было зафиксировано 25 госпитализаций в группе снижения риска, по сравнению с 44 госпитализациями в группе обычного лечения (соотношение частоты 0,61; 95% ДИ 0,4–0,9; p = 0,05).

Основным доказательством, подтверждающим концепцию вторичной коррекции факторов риска, являются признаки регресса атеросклероза, полученные при использовании дигитальной (цифровой) ангиографии. Однако клиническая польза вмешательства (в отношении частоты сердечных событий) обычно более значима, чем можно было ожидать, исходя из ангиографического улучшения (40). Возможно, это является следствием эффекта липидоснижающей терапии, стабилизирующего бляшку. В результате через разнообразные потенциальные механизмы, делающие атеросклеротическую бляшку менее склонной к разрыву, уменьшается количество клинических событий. А если бляшка дестабилизирована, есть меньшая вероятность образования локального тромбоза. Таким образом, многофакторные вмешательства, включая снижение холестерина с помощью препаратов, обеспечили относительное снижение числа последующих событий на 40–50% (табл. 3).

## ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СЛОЖНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

### *Влияние изменений популяции пациентов*

Популяция пациентов, госпитализируемых по поводу острых коронарных синдромов, изменяется. В результате меняется популяция пациентов, направляемых на программы сердечной реабилитации. Все чаще поступают пациенты более старшего возраста, в более тяжелом состоянии и с более сложными проблемами (1). Раньше считалось, что такие пациенты имеют повышенный риск осложнений и вследствие нарушения показателей гемодинамики являются плохими кандидатами для физической части программы реабилитации (41). Как ни странно, показано, что формальный

физический тренинг особенно полезен пациентам со сложными медицинскими состояниями, включая таковых с тяжелой дисфункцией левого желудочка (42).

### **Физические тренировки у пациентов с дисфункцией левого желудочка**

Непереносимость физических нагрузок у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка имеет наиболее устойчивую связь с ранним началом анаэробного метаболизма в периферических мышцах, ведущим к возникновению утомляемости ног (41). Считается, что это следствие ухудшения перфузии мышц и снижения активности аэробных ферментов. У большинства пациентов это не связано с более высокими показателями давления заклинивания в легочных капиллярах или с увеличением мертвого пространства в легких и вентиляции по отношению к поглощенному кислороду. Несмотря на наблюдения разнообразной реакции на физическую нагрузку, имеются теоретические, а также доказанные преимущества физических нагрузок у пациентов с сердечной недостаточностью. Пациенты с тяжелой дисфункцией левого желудочка могут безопасно улучшать свое функциональное состояние путем постепенного повышения ЧСС выше уровня в покое. Со временем они уже могут экстрагировать больше кислорода из крови во время нагрузки, таким образом расширяя артериовенозную разницу по кислороду.

Для лиц с тяжелым ограничением функционального состояния, в отличие от пациентов с низким риском, даже умеренное улучшение может заметно влиять на функциональные возможности (43). В рандомизированном, контролируемом, одином слепом исследовании, в котором сравнивалось проведение тренировок в течение 3 месяцев под наблюдением, а после этого 9 месяцев на дому с обычной помощью, физические тренировки, проводившиеся под наблюдением, позволили улучшить пиковое поглощение кислорода и пиковую силу. Однако после следующих 9 месяцев исследования дальнейшее улучшение было незначительным. Это свидетельствует о необходимости определенного наблюдения при физических тренировках таких пациентов (44). Парадоксально, что пациенты с выраженным снижением толерантности к физической нагрузке раньше исключались из программ физической реабилитации на основании предположения, что они получат очень незначительную осязаемую пользу. Аналогичное умозаключение относится как к пожилым пациентам, так и другим подгруппам пациентов, которые при незначительном улучшении толерантности к физической нагрузке могут поддерживать свою независимость и сами за собой ухаживать. Уровень нагрузки в 4–5 МЕТ — функциональное состояние, которого могут достичь даже самые пожилые пациенты (45), — является адекватным для выполнения большинства ежедневных рутинных задач, таких как легкая работа по дому, покупки и другие домашние функции (см. рис. 1).

### **Гендерные аспекты, важные для сердечной реабилитации**

Женщины извлекают ощутимую пользу из программ сердечной реабилитации. К сожалению, частично вследствие того, что они обычно старшего возраста и имеют другие сопутствующие проблемы, они не так часто направляются на реабилитацию (46). Также имеются другие аспекты, от которых зависит включение женщин в программы сердечной реабилитации. Среди этих аспектов направление врача является одним из самых существенных. По сравнению с мужчинами, женщины значительно реже используют программы сердечной реабилитации, имеют более высокую частоту выбывания из программ, реже возвращаются на работу даже после значительно

более длительного периода. Однако у женщин, завершивших программу сердечной реабилитации, можно ожидать такого же улучшения факторов риска и функционального состояния, как и у мужчин (47). Хотя факторы риска развития ИБС, за исключением эстрогенотерапии, у женщин те же, что и у мужчин, частота и относительное влияние факторов риска отличаются (48). Эти данные имеют очень важное значение для дизайна программ реабилитации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная реабилитация развилась из постепенного перехода к амбулаторному режиму после ИМ в многофакторную терапию. Она включает физические тренировки, психосоциальную поддержку и образовательные мероприятия с двойной первичной целью: возвращение пациентов к нормальному функционированию после сердечной атаки и предупреждение последующих коронарных событий. Этот процесс имеет особенно высокие шансы на успех у пациентов, находящихся в очень плохом функциональном состоянии на момент вхождения в программу. Более того, очевидно, выживание также существенно улучшается через снижение частоты внезапной сердечной смерти. Однако потенциальное влияние этого фактора на выживание оценить тяжело, принимая во внимание снижение смертности на фоне многих других вмешательств после ИМ. Улучшение качества жизни и рациональное использование ресурсов также стали в настоящее время важными исходами. И, наконец, потенциальное влияние программы модификации факторов риска на фундаментальный патологический процесс коронарного атеросклероза, приводящее к снижению последующих коронарных событий, может быть наиболее впечатляющим и важным исходом сердечной реабилитации, исходом, имеющим наиболее существенный потенциал.

## ЛИТЕРАТУРА

- Pashkow FJ. Issues in contemporary cardiac rehabilitation: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:822-834.
- Levine S, Lowin B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *JAMA* 1952;148:1365-1369.
- Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac Rehabilitation as Secondary Prevention. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No. 96-0672. October, 1995.
- Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or = 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-1743.
- Fonarow GC, Gawinski A, Moughrabi S, Tillich JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819-822.
- Wasserman K, Koike A. Is the anaerobic threshold truly anaerobic? *Chest* 1992;101:2115-2185.
- Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86:1-11.
- Franklin BA. Exercise training and coronary collateral circulation. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:648-653.
- McKiman MD, Bloor CM. Clinical significance of coronary vascular adaptations to exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1262-1268.
- Sentl S, Fleisch M, Billinger M, et al. Long-term physical exercise and quantitatively assessed human coronary collateral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:49-56.
- Niebauer J, Hambrecht R, Maiburger C, et al. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:771-775.
- Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR, et al. Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation* 1991;83:96-103.
- Jette M, Heller R, Landry F, Blumchen G. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function [see comments]. *Circulation* 1991;84:1561-1567.
- Lilchfield RL, Kerber RE, Benge JW, et al. Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation* 1982;66:129-134.
- Fletcher GF. Rehabilitative exercise for the cardiac patient. Early phase. *Cardiol Clin* 1993;11:267-275.
- Dafoe W, Frabkin B, Cupper L. Vocational Issues: maximizing the patient's potential for return to work. In: Pashkow F, Dafoe W, eds. *Clinical Cardiac Rehabilitation: A Cardiologist's Guide*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 304-323.
- Oldridge N, Furlong W, Feeny D, et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:154-161.
- Pashkow FJ, Pashkow PS, Schafer MN. Successful Cardiac Rehabilitation: The Complete Guide for Building Cardiac Rehab Programs, 1st ed. The HeartWatchers Press, Loveland, CO, 1988.
- Ades P, Pashkow F, Fletcher G, et al. A controlled trial of cardiac rehabilitation in the home setting: Improving accessibility. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A): 150A.
- Pashkow F, Dafoe W. Cardiac rehabilitation as a model of integrated cardiovascular care. In: Pashkow F, Dafoe W, eds. *Cli-*



- nical Cardiac Rehabilitation: A Cardiologist's Guide, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 3–25.
21. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation Programs, 2nd ed. Human Kinetics Books, Champaign, IL, 1995.
  22. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1996;94:2341–2350.
  23. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945–950.
  24. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234–244.
  25. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* 1989;66:1886–1895.
  26. VanCamp S, Peterson R. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256:1160–1163.
  27. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413–419.
  - 27a. Friedman M, Rosenman RH. Type A behavior pattern: its association with coronary heart disease. *Ann Clin Res* 1971;3:300–312.
  28. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995;92:1720–1725.
  29. Kavanagh T, Shephard RJ, Tuck JA. Depression after myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1975;113:23–27.
  30. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival [see comments]. *JAMA* 1993;270:1819–1825.
  31. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745–752.
  32. Wenger N. Improvement of quality of life in the framework of cardiac rehabilitation. In: Pashkow F, Dafoe W, eds. *Clinical Cardiac Rehabilitation: A Cardiologist's Guide*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 43–51.
  33. Ades PA, Pashkow FJ, Nestor JR. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17:222–231.
  34. Probstfield JL. How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2003;91:22G–27G.
  35. Shephard RJ, Franklin B. Changes in the quality of life: a major goal of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:189–200.
  36. Oldridge N, Guyatt G, Jones N, et al. Effects on quality of life with comprehensive rehabilitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1084–1089.
  37. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B [see comments]. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
  38. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129–133.
  39. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
  40. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Arteriographic view of treatment to achieve regression of coronary atherosclerosis and to prevent plaque disruption and clinical cardiovascular events. *Br Heart J* 1993;69:S48–S53.
  41. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506–515.
  42. Pashkow FJ. Rehabilitation strategies for the complex cardiac patient. *Cleve Clin J Med* 1991;58:70–75.
  43. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324–329.
  44. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144:23–30.
  45. Lavie CJ, Milani RV, Littman AB. Benefits of cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary prevention in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:678–683.
  46. Limacher MC. Exercise and rehabilitation in women. Indications and outcomes. *Cardiol Clin* 1998;16:27–36.
  47. Carhart RL Jr, Ades PA. Gender differences in cardiac rehabilitation. *Cardiol Clin* 1998;16:37–43.
  48. Foody J, Pashkow F. Gender-specific issues related to coronary risk factors in women. In: Pashkow F, Dafoe W, eds. *Clinical Cardiac Rehabilitation: A Cardiologist's Guide*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 383–402.
  49. Pashkow FJ, Pasternak R. Cardiac rehabilitation and risk factor modification. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia/New York, 1996, pp. 1267–1282.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
- Sanderson BK, Southard D, Oldridge N. Outcomes evaluation in cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: improving patient care and program effectiveness. *J Cardiopulm Rehabil* 2004;24:68–79.
- Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 2004;328:693–697.
- Newman S. Engaging patients in managing their cardiovascular health. *Heart* 2004;90(Suppl iv):9–13; discussion iv:39–40.
- Bittner V, Sanderson BK. Women in cardiac rehabilitation. *J Am Med Womens Assoc* 2003;58:227–235.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДИ	— доверительный интервал
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МЕТ	— метаболический эквивалент
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма

# **VIII** ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА



*Edmund A. W. Brice, MB ChB, PhD  
и Patrick J. Commerford, MB ChB*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ревматическая лихорадка является причиной большинства случаев приобретенных заболеваний сердца у детей и молодых взрослых во всем мире. Обычно она классифицируется как коллагеновое сосудистое заболевание, при котором воспалительное повреждение направлено преимущественно против тканей сердца, суставов и центральной нервной системы. Воспалительная реакция организма, характеризующаяся фибриноидной дегенерацией коллагеновых фибрилл и основной субстанции соединительной ткани, запускается инфекцией горла, вызванной  $\beta$ -гемолитическими стрептококками группы А (СГА). Заболеваемость и смертность, наблюдаемые при этом заболевании и являющиеся следствием серьезных гемодинамических нарушений, прежде всего, связаны с деструктивным влиянием на ткань клапанов сердца.

### **ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА**

#### **Эпидемиология**

В 20 столетии двумя основными факторами, повлиявшими на снижение частоты ревматической лихорадки во многих странах мира, были появление пенициллина и улучшение социально-экономических условий. В начале 20 столетия частота ревматической лихорадки в США составляла 100 случаев на 100 000 населения; на начало 1960-х годов этот показатель снизился до 45 на 100 000. Последние данные по США свидетельствуют, что в некоторых регионах частота составляет 2 случая на 100 000. Резко контрастирует с этими цифрами частота случаев заболевания в развивающихся странах, иногда составляющая 1500–2100 на 100 000 (различные регионы Африки, Азии и Южной Америки). В Суэто (Южная Африка) в начале 1970-х годов сообщалось о распространенности ревматического кардита в пределах 1900 на 100 000 (1).

#### **Патогенез**

Роль СГА в генезе ревматической лихорадки была подтверждена различными клиническими, эпидемиологическими и иммунологическими обсервационными исследованиями. Вызванная этим микроорганизмом глоточная инфекция является единственной известной причиной ревматической лихорадки. В условиях перенаселенности, например в школах или военных казармах, эпидемии стрептококковой инфекции горла приводили к тому, что примерно у 3% пораженных инфекцией развивалась ревматическая лихорадка (2).

**Таблица 1**  
**Модифицированные критерии для диагностики острой ревматической лихорадки (6)**

<i>Большие</i>	<i>Малые</i>
Кардит	Лихорадка
Хорея	Артралгия
Полиартрит	Повышенная скорость оседания эритроцитов
Ревматическая зритема	Повышение С реактивного белка
Подкожные узелки	Удлинение интервала PR

Бета-гемолитические стрептококки группы А имеют разнообразные антигены клеточной стенки, такие как протеины М, Т и R. Именно с протеином М клеточной стенки бактерии связывают специфическую для этого типа инфекции иммунную реакцию. Многие считают, что этот протеин определяет ревматологический потенциал стрептококковой инфекции. У пациентов с острой ревматической лихорадкой часто выявляют высокие титры антител к М-протеинам.

Принятая на сегодня концепция развития острой ревматической лихорадки состоит в том, что фарингит, вызванный СГА, служит причиной реакции носителя инфекции на антигены СГА. При этом формируется перекрестная реактивность антител, образующихся против СГА, и антигенов, находящихся в человеческих тканях, таких как сердце и мозг (молекулярная мимикрия) (3). Этим можно объяснить часто наблюдаемое явление, что после перенесенной инфекции глотки наступает 3-недельный бессимптомный период, а также то, что ревматическая лихорадка редко возникает у очень маленьких детей. Пиковая частота ревматической лихорадки приходится на период жизни между 5 и 18 годами.

Различную восприимчивость к этому заболеванию также можно объяснить факторами носителя инфекции, такими как подтипы HLA. Примерно 60–70% пациентов с острой ревматической лихорадкой во всем мире позитивны на HLA-DR3, DR4, DR7, DRW53 или DQW2 (4).

### **Клиническая картина**

Специфичного теста для диагностики ревматической лихорадки не существует. Поэтому у пациента с первой атакой ревматической лихорадки диагноз обычно базируется на клинических критериях, впервые сформулированных Джонсом (5) и впоследствии модифицированных (6). Различают большие и малые критерии. Если клинической картине предшествовала инфекция СГА, диагностировать ревматическую лихорадку позволяет выявление двух больших или одного большого и двух малых критериев (табл. 1).

*Кардит* — это панкардит, вовлекающий в процесс эндо-, мио- и перикардиальные ткани. Процесс часто проходит с участием клапанов. Если клинически не удается выявить доказательств вовлечения клапанов, то, несмотря на миокардит или перикардит, диагноз ревматической лихорадки маловероятен. В большинстве случаев задействован митральный клапан, реже — аортальный клапан. При их поражении нередко выявляют шумы регургитации. Обнаруженные во время острой атаки ревматической лихорадки систолический шум на митральном клапане и даже средне-диастолический шум (шум Carey-Coombs, связанный с усилением кровотока через митральный клапан) не обязательно свидетельствуют о постоянном поражении клапана. Ранний аортальный диастолический шум, исчезающий редко, свидетельствует о сформировавшемся поражении аортального клапана. Обычно при острой атаке не требуется эхокардиография, приводящая к гипердиагностике (7). Поскольку прогрессирование к клапанному стенозу через усиливающееся рубцевание створок

клапана происходит постепенно, раннее рутинное выполнение эхокардиографии редко добавляет какую-либо информацию к той, которая была выявлена клинически.

*Артрит* является симметричным, мигрирует и вовлекает большие суставы, такие как запястные, локтевые, коленные и голеностопные. Если у пациента выявляются симптомы со стороны суставов и имеются доказательства недавнего фарингита, вызванного СГА, но нет достаточных критериев для диагностики ревматической лихорадки, нужно рассмотреть возможность диагноза постстрептококкового реактивного артрита. Это может привести к возникновению отсроченного кардита. Поэтому за такими пациентами необходимо тщательно наблюдать.

*Хорея Сиденхама (Sydenham)* характеризуется бесцельными произвольными движениями, нарушениями координации и эмоциональной лабильностью. Ее выявляют примерно у 20% пациентов с ревматической лихорадкой. Она часто появляется через 3 месяца после начала предшествующего фарингита, вызванного СГА. Даже без лечения симптомы зачастую проходят в пределах 2 недель.

*Ревматическая эритема (erythema marginatum)* — эритематозная макулярная сыпь на туловище и проксимальных отделах конечностей, возникающая примерно у 5% пациентов с ревматической лихорадкой. Элементы сыпи имеют бледные центры с округлыми или змеевидными бледно-розовыми краями и не сопровождаются зудом. Эритема транзиторная, и ее выявить очень сложно, особенно у пациентов с темной кожей.

*Подкожные узелки* выявляют в 3% случаев ревматической лихорадки. Это безболезненные, мобильные узелки размером от 0,5 до 2 см, находящиеся на разгибательной поверхности суставов, затылочной области кожи головы и над остистыми отростками.

Вовлечение в процесс *брюшины* встречается редко, но может имитировать острый живот, имитируя у детей острый аппендицит.

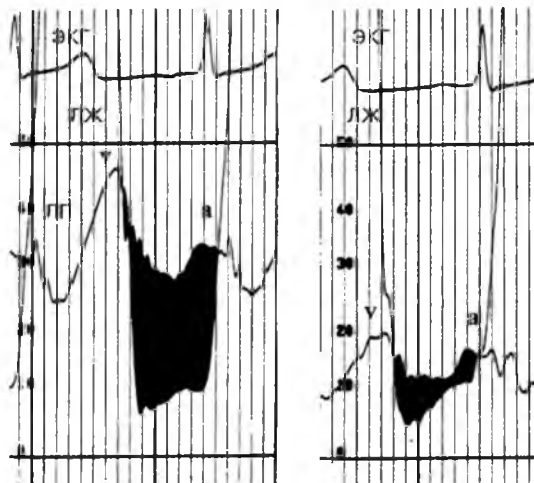
Зачастую проблематичным является подтверждение диагноза предшествующей инфекции СГА. На момент установления диагноза острой ревматической лихорадки мазок из горла является положительным на культуру лишь примерно у 11% пациентов (8). Для подтверждения недавней инфекции СГА также использовался быстрый тест на стрептококковый антиген. Еще один подтверждающий тест состоит в выявлении возрастающего титра антистрептококковых антител, либо антистрептолизина O, либо антидезоксирибонуклеазы V.

Важно сохранять высокий уровень подозрения относительно ревматической лихорадки у любого пациента, обратившегося с лихорадкой, тахикардией и прогрессирующим симметричным полиартритом. Хотя большинство пациентов на момент первого обращения находятся в возрасте от 5 до 15 лет, острая ревматическая лихорадка может иногда развиваться и в намного более старшем возрасте. Рецидив ревматической лихорадки может возникать в любом возрасте. Его нужно дифференцировать от инфекционного эндокардита.

### **Лечение**

Сразу после установления диагноза пациентам обычно назначают постельный режим. Хотя на момент обращения по поводу ревматической лихорадки мази из горла часто негативны на СГА, для эрадикации любого возможного СГА эмпирически назначают 10-дневный курс орального пенициллина V или одну внутримышечную инъекцию бензатин пенициллина.

Чтобы свести к минимуму воспалительные повреждения в пораженных тканях, чаще всего суставах и сердце, назначают высокие дозы оральных салицилатов



**Рис. 1.** Одновременная регистрация давления в левом предсердии (ЛП) и левом желудочке (ЛЖ) у пациента с тяжелым митральным стенозом до (слева) и сразу после (справа) баллонной вальвулопластики. Затененная область указывает на градиент.

(100 мг/кг/сутки в разделенных дозах). Такое лечение характеризуется положительным соотношением стоимость/эффективность. У пациентов с тяжелым кардитом или если в связи с повреждением клапанов требуется раннее хирургическое вмешательство, вместо салицилатов зачастую используют преднизон (2 мг/кг/день). Доказательства какого-либо реального преимущества преднизона слабые, однако пациенты с кардитом реагируют на него быстрее (9).

Продолжительность терапии определяется клиническими и лабораторными доказательствами разрешения воспаления. Оно достигается в более легких случаях через месяц терапии салицилатами. В более тяжелых случаях может потребоваться 3 месяца терапии стероидами, а в 5% случаев активность сохраняется и через 6 месяцев.

Обычной причиной смерти является сердечная недостаточность вследствие тяжелой клапанной регургитации. При неэффективном лечении сердечной недостаточности может возникнуть необходимость в urgentной хирургической замене клапана, даже при наличии активного кардита (10).

### **ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Быстрое распознавание и эффективное лечение фарингита, вызванного СГА, позволяет предупредить развитие ревматической лихорадки, снизить заболеваемость и смертность.

При лечении фарингита, вызванного СГА, препаратом с лучшим соотношением стоимость/эффективность остается пенициллин. Часто эффективна единственная внутримышечная доза бензатин пенициллина (1,2 млн ед., если масса тела больше 27 кг). Если приверженность пациента к лечению не вызывает сомнения, можно использовать альтернативную схему пероральной терапии, например пенициллин V



(500 мг 3 раза в день у взрослых). У пациентов с аллергией на пенициллин можно использовать эритромицина эстолат (20–40 мг/кг/день, разделенные на 2–4 дозы в течение дня).

Истинная первичная профилактика фарингита, вызванного СГА, может быть достигнута лишь путем улучшения жилищных условий, снижения перенаселенности и устранения в общинах социально-экономических проблем, способствующих частым атакам фарингита, вызванного СГА.

### **ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Часто возникают повторные атаки ревматической лихорадки. Их частоту можно уменьшить путем профилактического использования антибиотиков. Продолжительность вторичной профилактики должна быть индивидуальной у каждого пациента. Ее следует увеличить у пациентов, живущих в плохих социально-экономических условиях. Обычно после первой атаки ревматической лихорадки пациенты должны получать антибиотики до достижения 21-летнего возраста или, по крайней мере, в течение 5 лет. Пациенты с персистентными признаками кардита должны получать более продолжительный курс терапии. Некоторые авторы рекомендуют продолжать лечение до достижения 40-летнего возраста или, по крайней мере, в течение 10 лет после атаки.

Режимы применения антибиотиков с доказанной эффективностью включают бензатин пенициллин 1,2 млн ед. внутримышечно каждые 3 недели (11). У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином, зачастую используется пероральная терапия. Рекомендуют пенициллин V по 250 мг 2 раза в день. У лиц, имеющих аллергию на пенициллин, можно использовать эритромицин по 250 мг 2 раза в день.

Совсем недавно были предприняты усилия с целью разработки вакцин, включающих фрагменты рекомбинантного М-протеина, чтобы вызвать защитную реакцию антител. Выявлено, что кролики, иммунизированные такими вакцинами, высоко иммуногенны и у них появляются защитные антитела (12). Таким образом, исследования на животных доказали жизнеспособность такой стратегии, и ожидаются исследования у человека.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

### ***Митральный стеноз***

За редкими исключениями врожденных аномалий, митральный стеноз (МС) вследствие аномалии створок клапана и комиссур является следствием ревматической лихорадки (13). Около 40% пациентов с ревматическим поражением сердца имеют комбинированный митральный стеноз и митральную регургитацию, а около четверти имеют изолированный митральный стеноз. МС чаще встречается у женщин, причина этого неизвестна.

### ***Патология***

Ревматический процесс поражает край створок; при разрешении воспалительного процесса происходит утолщение, фиброз и слияние по комиссурам. Вовлечение в процесс сухожильных хорд приводит к их утолщению, слиянию и укорочению с рубцеванием, распространяющимся вниз до папиллярных мышц. Плотный фиброз и кальцификация могут преобразовать нормальную деликатную структуру клапана в ригидное, неподвижное отверстие в форме воронки.

## Патофизиология

Площадь отверстия нормального митрального клапана у взрослого составляет 4–6 см<sup>2</sup>. Когда при МС площадь отверстия уменьшается до 2 см<sup>2</sup>, чтобы протолкнуть кровь из левого предсердия в левый желудочек (ЛЖ), требуется более высокое, чем в норме, давление. При более тяжелом стенозе (1–1,5 см<sup>2</sup>) требуется существенное повышение давления в левом предсердии, чтобы поддерживать нормальный сердечный выброс даже в покое, при этом возникает градиент давления через клапан (рис. 1). Повышение давления в левом предсердии вызывает увеличение давления заклинивания в легочных капиллярах, которое приводит к одышке при нагрузке. Вначале одышка обычно возникает при нагрузке, эмоциональном стрессе или инфекции, что обуславливает увеличение кровотока через митральный клапан. Как следствие, повышается давление в левом предсердии. Пациенты с МС очень плохо переносят тахикардию. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) укорачивает диастолу пропорционально больше, чем систолу, и поэтому уменьшает время прохождения крови через митральный клапан (14). Возникновение фибрилляции предсердий с высокой частотой сокращений желудочков может спровоцировать отек легких у пациента с МС, который до этого не имел симптомов.

Легочная гипертензия у пациентов с МС может возникать вследствие пассивной передачи назад повышенного давления в левом предсердии или органических облитерирующих изменений в легочных артериолах. У некоторых пациентов большое значение может иметь реактивная легочная гипертензия, возникающая вследствие констрикции легочных артериол, триггером которой является повышенное давление в левом предсердии и венозная легочная гипертензия. Длительная тяжелая легочная гипертензия приводит к дилатации правого желудочка и вторичной трикуспидальной регургитации.

## Клинические особенности

### Анамнез

Менее половины всех пациентов с МС могут четко вспомнить острое событие. Вероятно, этот факт можно объяснить субклиническими, или нераспознанными атаками острой ревматической лихорадки.

Основным симптомом МС является *одышка*, сопровождающаяся кашлем и свистящим дыханием. Вначале она появляется лишь при нагрузке. При прогрессировании заболевания возникают ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка. Пациенты с тяжелым МС могут выдерживать умеренное нарушение рутинной ежедневной активности. Однако у них имеется риск возникновения явного отека легких, спровоцированного нагрузкой, инфекцией легких, лихорадкой, эмоциональным стрессом, беременностью, половым актом или возникновением фибрилляции предсердий.

Существует несколько классически описанных разных видов кровохарканья как осложнения МС.

- Внезапное профузное кровотечение (легочная апоплексия) возникает вследствие разрыва тонкостенных дилатированных бронхиальных вен (15). Чаще всего это случается на ранних этапах заболевания, до того, как бронхиальные вены утолщаются и способны противостоять повышенному давлению. Хотя кровотечение часто профузное и выглядит очень страшно, оно редко угрожает жизни.
- Розовая пенистая мокрота при отеке легких.
- Окрашенная кровью мокрота на фоне атак пароксизмальной ночной одышки.
- Инфаркт легких, который является поздним осложнением продолжительного МС, сопровождающегося сердечной недостаточностью.

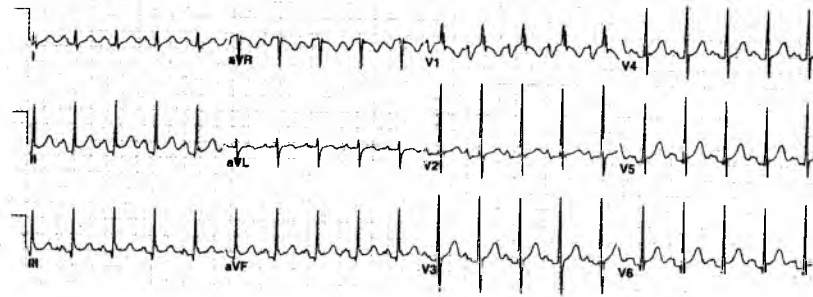
Важным и угрожающим жизни осложнением МС являются *тромбоэмболии*. В какой-то момент времени системные эмболы появляются примерно у 20% пациентов. Тромбоэмболии более распространены у пожилых пациентов с низким сердечным выбросом, большим ушком левого предсердия и фибрилляцией предсердий. Однако тромбоэмболия может наблюдаться у пациентов с умеренным МС. Иногда она является тем событием, после которого устанавливают диагноз МС. Могут возникать тромбоэмболии в мозг, почки, коронарные артерии, а иногда большой эмбол блокирует аорту в области бифуркации (седловидный эмбол). Неожиданные системные или церебральные тромбоэмболии у молодого пациента вынуждают проводить поиск относительно МС.

*Нечастые проявления* включают боль в грудной клетке, не отличимую от стенокардии. При отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) она может быть следствием высокого давления в правом желудочке или левом предсердии. Происхождение боли объяснить сложно, но при успешном лечении стеноза она проходит. В отдельных случаях возникает *охриплость голоса*, вызванная компрессией левого возвратного гортанного нерва дилатированным левым предсердием, лимфатическими узлами и дилатированной легочной артерией (синдром Орнтера). Тяжелый нелеченный МС с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью вызывает симптомы, обусловленные системной венозной гипертензией, такие как гепатомегалия, отеки и асцит.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Типичное, так называемое *facies mitralis*, с розовато-пурпурными пятнами на щеках редко можно увидеть у темнокожих пациентов, у которых часто встречается заболевание. *Пульс* по своей характеристике нормальный, но может характеризоваться сниженным наполнением при уменьшении сердечного выброса. Если легочная гипертензия еще не развилась, *венозное давление* может оставаться нормальным. Когда у пациента имеется тяжелая легочная гипертензия, на кривой венозного пульса выявляют большую волну «а». Фибрилляция предсердий и недостаточность трикуспидального клапана ассоциируются с большими волнами «св» и систолической пульсацией печени. Типичная особенность, выявляемая при *пальпации*, — это легко пальпируемый первый тон сердца ( $S_1$ ). При легочной гипертензии в левой парастеральной области выявляются правожелудочковый толчок и пальпируемый тон закрытия клапана легочной артерии ( $P_2$ ).

*Аускультацию* лучше всего выполнять, повернув пациента на левый бок. Первый тон сердца в типичных случаях громкий. Эта акцентуация тона возникает, когда передняя створка митрального клапана остается при МС гибкой и подвижной. Усиление тона является следствием внезапного перекреста давлений между левым предсердием и ЛЖ в начале систолы и быстрого ускорения закрывающихся створок (1б). В норме створки ближе к концу диастолы уже закрыты. При МС они на протяжении всей диастолы поддерживаются в открытом состоянии трансмитральным градиентом давления. Выраженная кальцификация или фиброз створок ослабляют акцентуацию первого тона. У пациентов с легочной гипертензией выявляют акцентированный второй тон над легочной артерией ( $P_2$ ). Щелчок открытия митрального клапана можно выслушать лишь у пациентов с МС. Вызванный внезапным напряжением передней створки, щелчок открытия митрального клапана лучше всего выслушивается в левой парастеральной области. Характерным шумом является низкочастотное диастолическое «громыхание», лучше всего выслушиваемое при использовании купола стетоскопа. Оно может ограничиваться лишь областью верхушки. Пресистолическое



**Рис. 2.** Электрокардиограмма в 12 отведениях у пациента с тяжелым изолированным митральным стенозом и легочной гипертензией. Признаки сочетания увеличения левого предсердия (расширенный зубец Р во II отведении, двухфазный в отведении V1) и гипертрофии правого желудочка (отклонение электрической оси сердца вправо, доминирующий зубец Р в отведении V1).

усиление шума возникает вследствие сокращения предсердия, которое усиливает градиент и кровоток через митральный клапан как раз перед началом систолы у пациентов с синусовым ритмом. Выявить аускультативные признаки МС у пациентов с ожирением и эмфиземой крайне сложно. Простой маневр (нагрузка) повышает ЧСС и облегчает оценку аускультативной картины. Аускультация предоставляет ключи к оценке тяжести стеноза, а также определению мобильности клапана. Чем более продолжительный диастолический шум и чем ближе находится щелчок открытия к аортальному компоненту второго тона ( $A_2$ ), тем более тяжелый стеноз. Хорошо слышимый щелчок открытия и громкий, легко выявляющийся при аускультации первый тон ( $S_1$ ) позволяют предположить, что передняя створка митрального клапана мобильная.

Единственная важная патология, которую нужно рассматривать при проведении дифференциальной диагностики, — это *миксома левого предсердия*. Данная патология может сопровождаться аускультативными признаками, напоминающими МС. Дифференциация с *трикуспидальным стенозом* не представляет больших проблем, поскольку при трикуспидальном стенозе происходит характерное усиление диастолического шума на вдохе.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Электрокардиография* является относительно нечувствительным методом, но позволяет обнаружить характерные изменения у пациентов с умеренным или тяжелым МС (рис. 2). При *рентгенографии органов грудной клетки* выявляют увеличение ушка левого предсердия, а на левом латеральном изображении визуализируется увеличение левого предсердия. *Эхокардиография* (рис. 3) позволяет подтвердить диагноз, продемонстрировав утолщение и ограниченное движение створок, а также куполообразное движение передней митральной створки. Этот метод обеспечивает очень важную информацию о мобильности передней створки, наличии и тяжести кальцификации клапана, а также вовлечении в процесс подклапанного аппарата, а все перечисленное определяет выбор метода лечения. При цветном доплеровском картировании кровотока выявляют в диастолу струю высокой скорости, входящую в ЛЖ (рис. 4; см. цветную вкладку 7). Непрерывно-волновая доплерография позволяет количественно оценить тяжесть стеноза.

Клиническая оценка и детальное эхокардиографическое исследование, включая доплеровское исследование, обычно обеспечивают достаточно информации для



**Рис. 3.** Трансторакальные эхокардиографические изображения (парастернальное изображение по длинной оси), на которых обнаружены увеличение левого предсердия (LA) и утолщенная передняя створка митрального клапана, движущаяся куполообразно (стрелка).

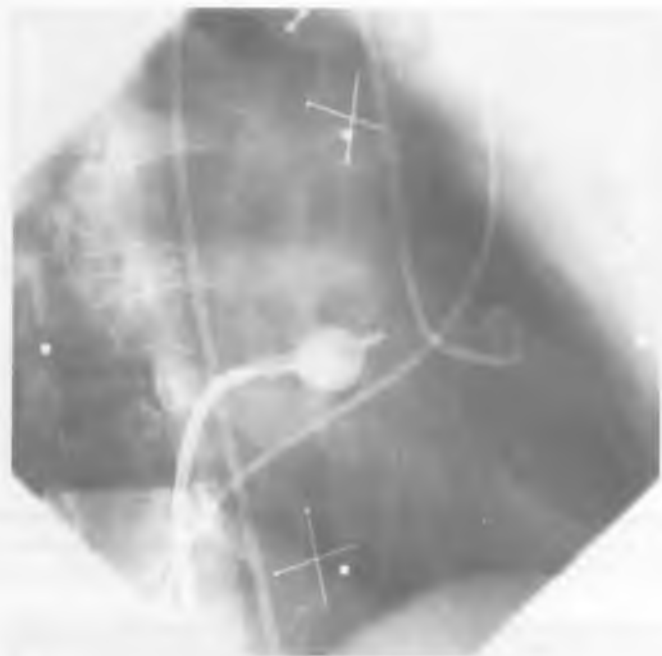


**Рис. 4.** При цветном картировании кровотока выявляется струя с высокой скоростью, входящая в левый желудочек (стрелка). (См. цветную вкладку 7.)

планирования лечения. Катетеризацию сердца необходимо выполнять тем пациентам, у которых остаются сомнения относительно тяжести ассоциированной митральной регургитации, поражения других клапанов или функции ЛЖ. Коронарная ангиография показана отдельным пациентам с синдромом боли в грудной клетке или с высокой вероятностью наличия ИБС, перед выполнением планового протезирования клапана.

## ЛЕЧЕНИЕ

*Консервативное лечение* включает советы пациентам относительно образа жизни, возможности беременности, долгосрочную профилактику против рецидивов ревматической лихорадки, если таковая нужна, антибиотикопрофилактику инфекционного эндокардита (хотя риск его возникновения низкий) и профилактическое



**Рис. 5.** Баллонный катетер Inoue, расположенный на уровне митрального клапана. Видны очертания наполненного контрастом баллона в момент, когда он разрывает комиссуры митрального клапана.

использование непрямого антикоагулянта варфарина при наличии фибрилляции предсердий (постоянная или пароксизмальная форма). Нет четких доказательств пользы антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов с синусовым ритмом без эпизодов системной эмболии в анамнезе. Диуретики и ограничение натрия позволяют уменьшить застой в легких. Бета-блокаторы увеличивают толерантность к физической нагрузке в результате снижения ЧСС (17).

*Хирургическое лечение.* Механического облегчения обструкции можно достичь путем закрытой митральной вальвулотомии, открытой митральной вальвулотомии, чрескожной баллонной митральной вальвулопластики (ЧБМВ) или замены митрального клапана (протезирование). Выбор процедуры и времени ее выполнения требует клинического суждения, базирующегося на знании симптомов пациента, тяжести МС и рисков самой процедуры. ЧБМВ в значительной степени заменила хирургическую вальвулотомию у подходящих пациентов с гибкими, достаточно подвижными створками и без существенной кальцификации или митральной регургитации. Баллонный катетер вводят через бедренную вену, а затем — путем пункции через межпредсердную перегородку. Баллон устанавливают на уровне стенозированного митрального отверстия; при раздувании (рис. 5) баллон разрывает спаянные комиссуры и частично уменьшает обструкцию. Хотя это вмешательство является паллиативным, ЧБМВ сохраняет собственный клапанный аппарат пациентов и позволяет отсрочить протезирование митрального клапана с присущими этой операции рисками. Риск, связанный с ЧБМВ, низкий (1–3%), процедура может выполняться в виде ургентного вмешательства или у беременных пациенток и обеспечивает существенное облегчение симптомов. Если во время процедуры происходит разрыв одной из створок, может возникать тяжелая митральная регургитация. ЧБМВ обычно рекомендуется пациентам с тяжелым МС (площадь митрального клапана  $< 1,5 \text{ см}^2$ ) и симптомами,

**Таблица 2**  
**Причины митральной регургитации**

<i>Хроническая</i>	<i>Острая</i>
Ревматическое заболевание сердца	Инфекционный эндокардит
Проплап митрального клапана	Разрыв хорды
Кальцификация кольца митрального клапана	Травма (хирургическая, после баллонной вальвулопластики)
Инфекционный эндокардит	Ишемическая дисфункция папиллярной мышцы, ее разрыв
Разрыв хорды (спонтанный, инфекционный, травматический)	Дисфункция клапанного протеза
Ишемическая дисфункция папиллярной мышцы	
Врожденное расщепление створки	
Системная красная волчанка	

соответствующими II классу по NYHA или выше. Если имеются выраженная деформация клапана, тяжелый кальциноз или ассоциированная выраженная митральная регургитация, единственным выбором остается хирургическая замена митрального клапана. Эта операция обычно рекомендуется пациентам с симптомами, соответствующими III или IV классу по NYHA.

На принятие решения относительно варианта лечения влияют клинические факторы, включая возраст пациента, желаемый уровень активности, сопутствующие состояния и желание забеременеть — важный фактор у молодых женщин. Каждый пациент с МС требует индивидуализированной оценки. Следует учитывать, что прогрессирование до тяжелого стеноза практически неизбежно, медикаментозное лечение может обеспечить лишь временное облегчение, а вальвулотомия является паллиативным вмешательством, которое не предупреждает развития рестеноза, хотя время его возникновения предсказать невозможно. Многие пациенты, которым успешно выполнили закрытую митральную вальвулотомию в 1950-х годах, когда она вошла в клиническую практику, прошли через повторные процедуры и прожили успешную и продуктивную жизнь в течение 40 лет после неизбежной замены митрального клапана.

### **Митральная регургитация**

#### **Патология**

Различные патологические процессы могут повлиять на компоненты аппарата митрального клапана и привести к его некомпетентности (табл. 2). Ревматический процесс способствует развитию фиброза с возникающим в итоге рубцеванием и контрактурой створок клапана. Похожие процессы поражают хорды с рубцеванием папиллярных мышц, в результате чего возникает митральная регургитация. Тяжелая митральная регургитация, которую выявляют при острой ревматической лихорадке у детей и подростков, обычно является вторичной к пролапсу передней створки, удлинению хорд и дилатации кольца митрального клапана (18).

#### **Патофизиология**

Изолированная, или чистая, митральная регургитация при хроническом ревматическом заболевании сердца встречается редко. Практически всегда имеется определенная степень ассоциированного стеноза. При хронической митральной регургитации митральное отверстие функционирует параллельно с аортальным клапаном. В этом случае может возникать существенная регургитация в левое пред-

сердце (камера низкого давления) до того, как открывается аортальный клапан. Систолическая разгрузка желудочка позволяет пациенту с хронической митральной регургитацией прожить много лет практически без симптомов, но за счет развития прогрессирующей дисфункции ЛЖ. Состояния нагрузки при хронической митральной регургитации благоприятные. Порок способствует опорожнению ЛЖ, и если функция миокарда нормальная, фракция выброса ЛЖ должна быть выше нормы. Понимание сложности гемодинамических адаптаций, возникающих при хронической митральной регургитации, имеет большое значение для планирования стратегии ведения пациента [19].

При нарушении функции ЛЖ повышается конечно-диастолическое давление. Аналогично повышается давление в левом предсердии, а легочная венозная гипертензия приводит к повышению давления в легочной артерии. Тяжелая легочная гипертензия встречается реже, чем у пациентов с изолированным МС.

Если митральная регургитация развивается внезапно, неподготовленное неподатливое левое предсердие неспособно вместить объем регургитации, и часто возникает острая сердечная недостаточность.

### **Клинические особенности**

**Анамнез.** Симптомом, с которым обращаются пациенты, обычно является *одышка*. Большинство пациентов переносят хроническую митральную регургитацию очень хорошо, кроме случаев, когда имеется значительное усиление степени регургитации. Большая опасность заключается в том, что к тому моменту, когда становятся очевидными симптомы, обусловленные сниженным сердечным выбросом или застоем в легких, может развиться тяжелая и необратимая дисфункция ЛЖ. *Кровохарканье и тромбоэмболии* встречаются реже, чем у пациентов с МС. Нелеченная, тяжелая хроническая митральная регургитация может привести к легочной гипертензии с вторичной трикуспидальной регургитацией, гепатомегалией и асцитом, а также ассоциированными с ними симптомами.

**Физикальное исследование.** *Пульс* обычно имеет нормальное наполнение и быстрый подъем. При отсутствии легочной гипертензии и ассоциированной трикуспидальной регургитации венозное давление может оставаться нормальным. При прекардиальной *пальпации* верхушечный толчок переполнен объемом и смещен влево. Систолический толчок в левой парастеральной области, вызванный систолической экспансией увеличенного левого предсердия, может быть сложно дифференцировать от увеличения правого желудочка вторично к легочной гипертензии.

**Аускультация.** Первый тон сердца обычно мягкий. При развитии легочной гипертензии может отмечаться акцент второго тона над легочной артерией. Характерным для хронической тяжелой митральной регургитации является пансистолический шум на верхушке, который начинается сразу после первого тона и продолжается до второго тона включительно. Лучше всего он выслушивается на верхушке, но иррадирует в аксиллярную область и спину. У некоторых пациентов, у которых струя регургитации направлена медиально, шум максимально может выслушиваться парастерально или даже в области легочной артерии. Шум, в отличие от такового при аортальном стенозе, очень мало изменяется в интенсивности при колебаниях длительности сердечных циклов. Тяжесть регургитации не коррелирует с громкостью шума. Отсутствие усиления шума на вдохе позволяет дифференцировать его от шума трикуспидальной регургитации. Третий тон сердца, выслушиваемый на верхушке, часто предшествует короткому среднедиастолическому шуму, являющемуся следствием увеличенного диастолического кровотока при добавлении к нему объ-



ема регургитации, а также некоторой степени слияния по комиссурам, часто наблюдаемого при ревматической митральной регургитации.

**Инструментальное исследование.** *Электрокардиограмма* может быть нормальной или демонстрировать увеличение левого предсердия. Наблюдают необычный тип тяжелой гипертрофии ЛЖ с нарушениями реполяризации. Такая графика ЭКГ предопределяет возможность неверного диагноза. В этом случае митральная регургитация является вторичной к дилатации ЛЖ (дилатационная кардиомиопатия) либо дифференциальный диагноз систолического шума должен быть шире (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия). На *рентгенограмме органов грудной клетки* обычно выявляют кардиомегалию и увеличение левого предсердия. *Эхокардиография* подтверждает диагноз митральной регургитации, позволяя выявить струю высокой скорости в левом предсердии во время систолы. В дополнение к своей диагностической роли, эхокардиография обеспечивает важную информацию относительно функции ЛЖ и морфологии митрального клапана, которые вместе определяют стратегию ведения пациента и его прогноз.

**Лечение.** Консервативное лечение бессимптомного пациента должно включать советы относительно профилактики рецидивов острой ревматической лихорадки, инфекционного эндокардита, а также оптимального способа жизни, возможной беременности и необходимости долгосрочного наблюдения кардиологом. Очень важна внимательная оценка в динамике функции ЛЖ с использованием неинвазивных методов визуализации. Диуретики облегчают симптомы застоя в легких, а дигиталис показан пациентам с тяжелой митральной регургитацией и признаками сердечной недостаточности, особенно при наличии фибрилляции предсердий. Хроническое снижение постнагрузки при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является логичным методом лечения, однако без доказательств эффекта.

**Хирургическое лечение.** Замена митрального клапана приводит к улучшению симптомов, но отдаленные результаты далеки от идеальных. Предпочтительной процедурой является митральная аннулопластика или реконструктивная операция на клапане. Время выполнения операции у пациентов с митральной регургитацией определить сложно. Операция должна предлагаться пациентам с тяжелыми симптомами (III или IV класса по NYHA). Бессимптомных пациентов или пациентов с легкими симптомами (II класса по NYHA) можно наблюдать или лечить медикаментозно, при условии, что проводится тщательный мониторинг функции ЛЖ. Если фракция выброса ЛЖ снижается до 60% или конечно-систолический размер приближается к 45 мм, им предлагается хирургическое вмешательство (19). Ввиду технических причин у многих пациентов с ревматической митральной регургитацией невозможно реконструктивная операция на митральном клапане, и ее результаты зачастую неудовлетворительны (20).

### **Комбинированный митральный стеноз и регургитация**

Ревматическое заболевание митрального клапана приводит к широкому спектру клинических проявлений — от преобладающего МС до преобладающей митральной регургитации. Довольно часто встречаются пациенты, у которых патологический процесс привел к выраженной деформации клапана, который является стенотическим во время диастолы и пропускает кровь в левое предсердие во время систолы. Такие пациенты представляют собой сложную проблему для клинического ведения.

Клинические и лабораторные данные зависят от того, какая патология преобладает; в короткое описание невозможно включить все разнообразие возможных клинических признаков. *Консервативное лечение* бессимптомных и симптомных пациентов такое же, как и пациентов с изолированным МС или изолированной митральной регургитацией. Хирургическое лечение путем замены клапана обеспечивает симптомное облегчение, но риски операции нужно взвешивать с рисками самого заболевания. Операция обычно рекомендуется пациентам, имеющим симптомы III или IV класса по NYHA.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

### *Аортальный стеноз*

#### Патология

*Врожденные аномалии* аортального клапана, такие как двухстворчатый клапан, в детстве могут вызывать лишь незначительную обструкцию. Однако связанная с ними патологическая динамика кровотока приводит к повреждению створок. Впоследствии, в более позднем периоде жизни, возникают фиброз, ригидность и выраженный стеноз. В конечном итоге внешний вид аортального клапана с врожденными аномалиями напоминает дегенеративный аортальный стеноз (АС). *Дегенеративное*, или сенильное, кальцифицирующее заболевание аортального клапана является наиболее распространенной причиной АС у пожилых пациентов. Механический стресс, которому на протяжении многих лет подвергается изначально нормальный клапан, в конце концов, приводит к отложению кальция вдоль основания створок, в результате чего они становятся немобильными и вызывают обструкцию.

Вальвулит, возникающий при атаке острой ревматической лихорадки, приводит к адгезиям вдоль краев створок и слиянию по комиссурам. Фиброз и рубцевание, ассоциируемые с кальцификацией, приводят к утолщению и сокращению створок, так что нормальная структура из трех створок становится слитной, с небольшим отверстием по центру. Часто встречаются различные степени регургитации. Возникает концентрическая гипертрофия ЛЖ, и часто имеются доказательства вовлечения в ревматический процесс митрального клапана.

#### Патофизиология

Слияние по комиссурам незначительной степени вызывают шум вследствие турбулентного кровотока. Однако существенная гемодинамическая обструкция возникает лишь тогда, когда площадь поперечного сечения клапана снижается приблизительно к одной четвертой от нормального размера 2,5–3,5 см<sup>2</sup>. ЛЖ адаптируется к постепенно прогрессирующей обструкции путем развития концентрической гипертрофии. Гипертрофия позволяет поддерживать сердечный выброс при наличии высокого градиента давления через клапан на протяжении многих лет без возникновения дилатации ЛЖ или появления симптомов. Гипертрофированный ЛЖ менее податлив, чем нормальный, что приводит к повышению в нем конечно-диастолического давления.

#### Клинические особенности

Изолированный тяжелый аортальный стеноз без клинически очевидной аортальной регургитации (АР) или сопутствующего вовлечения в процесс митрального клапана обычно по своему происхождению идиопатический и дегенеративный, а не ревматический (21).

**Анамнез.** Характерным является продолжительный бессимптомный период. Часто встречается типичная стенокардия, которую невозможно отличить от стенокардии при атеросклеротическом поражении коронарных артерий, несмотря на отсутствие изменений в сосудах. Она обусловлена повышением потребности миокарда в кислороде вследствие гипертрофии и снижения резерва коронарного кровотока. *Синкопе* обычно возникает на фоне физической нагрузки. Оно является следствием неспособности сердца увеличить сердечный выброс для компенсации вазодилатации, ассоциированной с нагрузкой, поскольку имеется фиксированная обструкция клапана. Альтернативно, включается вазодепрессорный механизм в ответ на выраженное повышение систолического давления в ЛЖ. У пациента могут преобладать предостерегающие симптомы, такие как головокружение при нагрузке и «потемнение в глазах». Они имеют такую же значимость, как и эпизоды синкопе. *Одышка* при нагрузке в раннем периоде клинического течения заболевания является следствием повышения конечного диастолического давления в ЛЖ. Тяжелые проявления, такие как ортопноэ или пароксизмальная ночная одышка, проявляются в позднем периоде клинического течения. Если они выражены, то позволяют предположить возможность ассоциированного заболевания митрального клапана.

**Физикальное исследование.** При умеренном АС *пульс* нормальный. При выраженном АС пульс малого наполнения и медленно нарастает (*pulsus parvus et tardus*). Особенности лучше всего выявляются путем пальпации большого сосуда, например сонной артерии, где также можно определить иррадиацию базального *систолического дрожания*. Сложной задачей является распознавание классических признаков пульса. Они могут отсутствовать у пожилых пациентов с неэластичными артериями или при наличии ассоциированной АР. *Давление в яремных венах* может быть нормальным, кроме случаев, когда имеется сердечная недостаточность или ассоциированное заболевание митрального клапана. Заметная волна «а» на венном пульсе является следствием сниженной податливости правого желудочка вторично к выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки. При *пальпации* прекардиальной области обнаруживается усиленный и устойчивый верхушечный толчок, существенного смещения которого на ранней стадии заболевания может не наблюдаться.

При *auscultации* в типичных случаях обнаруживается нормальный или ослабленный первый тон сердца. Если первый тон сердца акцентирован, нужно подумать об ассоциированном МС. При тяжелом АС может отсутствовать аортальный компонент второго тона, что частично является следствием неподвижности аортальных створок и неслышимости аортального компонента. Может выслушиваться пресистолический галоп вследствие выраженного четвертого тона, отображающего энергичное сокращение левого предсердия. Характерным является систолический шум выброса в аорту. Лучше всего он выслушивается справа и слева от грудины и на основании сердца, также иррадирует в шею и верхушку сердца. Характер шума обычно описывают как грубый и скрепящий, но его интенсивность может существенно колебаться. Тяжесть стеноза обычно коррелирует с продолжительностью шума (продолжительный шум, тяжелый аортальный стеноз) и пиковой интенсивностью (поздний пик, тяжелый стеноз). Когда шум хорошо выслушивается на верхушке, отличить его от митральной регургитации помогает феномен усиления шума после постэкстопической паузы. Часто выявляется ранний диастолический шум ассоциированной АР. Клапанный АС нужно дифференцировать от других причин обструкции выносящего тракта ЛЖ (табл. 3).

Клиническая оценка тяжести АС представляется очень сложной. Даже опытные клиницисты не всегда могут правильно оценить пульс. При возникновении левожелу-

**Таблица 3**  
**Дифференциальная диагностика аортального стеноза**

<i>Тип стеноза</i>	<i>Максимальный шум и дрожание</i>	<i>Тон выброса в аорту</i>	<i>Аортальный компонент второго тона</i>	<i>Шум диастолической регургитации</i>	<i>Артериальный пульс</i>
Приобретенный	От второго межреберья справа от грудины до шеи; может быть на верхушке у пожилых пациентов	Нечасто	Ослаблен или отсутствует	Часто	Замедленное нарастание; анакротическая зазубрина; ± маленькая амплитуда
Гипертрофический субаортальный	От четвертого межреберья слева от грудины до верхушки (± систолический шум митральной регургитации на верхушке)	Редко	Нормальный или ослаблен	Очень редко	Резкое нарастание, иногда бисферический
Врожденный клапанный	От второго межреберья справа от грудины до шеи (вдоль левого края грудины у некоторых младенцев)	Очень часто у детей, с возрастом исчезает	Нормальный или ослаблен у детей; ослаблен при снижении мобильности клапана с возрастом	Редко у детей; довольно часто у взрослых	Замедленное нарастание; анакротическая зазубрина; ± маленькая амплитуда
Врожденный субклапанный	Дискретный стеноз: как при клапанном; туннелеподобный: левый край грудины	Редко	Не помогает (нормальный, усилен, ослаблен или отсутствует)	Практически всегда	Замедленное нарастание; анакротическая зазубрина; ± маленькая амплитуда
Врожденный надклапанный	От первого межреберья справа от грудины до шеи и иногда до медиального аспекта правой руки; иногда более выраженный на шее, чем на грудной клетке	Редко	Нормальный или ослаблен	Нечасто	Быстрое нарастание на правой сонной артерии, замедленное на левой сонной; пульсовое давление на правой руке больше, чем на левой

Из источника 27. Copyright 1987 Lippincott Williams & Wilkins.

дочковой недостаточности и снижении сердечного выброса шум может ослабляться или даже полностью исчезать. Даже на этой поздней стадии заболевания хирургическое лечение зачастую успешное. Поэтому у любого пациента с необъяснимым возникновением сердечной недостаточности клиническую оценку нужно дополнять эхокардиографическим исследованием. Ассоциированный МС может маскировать проявления АС (22).

**Инструментальное исследование.** У большинства пациентов с тяжелым аортальным стенозом на ЭКГ выявляют гипертрофию ЛЖ с изменениями реполяризации (перегрузка ЛЖ). При ревматическом заболевании сердца тип изменений ЭКГ может модифицироваться эффектами сопутствующего заболевания митрального клапана и легочной гипертензии. На *рентгенограмме органов грудной клетки* силуэт сердца при изолированном АС может оставаться почти нормальным. Единственными ключами к диагнозу могут быть некоторая постстенотическая дилатация восходящей аорты или кальцификация аортального клапана. Но такая картина необычна для ревматического АС, при котором ассоциированная АР или заболевание митрального клапана часто приводят к увеличению ЛЖ или левого предсердия. *Эхокардиография* позволяет выявить утолщенные, малоподвижные створки. С помощью непрерывно-волновой доплерографии можно оценить тяжесть стеноза (используя уравнение Бернулли), а также оценить размер и функцию ЛЖ. Используя эту методику, в настоящее время проводят полную «гемодинамическую» оценку большинства молодых пациентов. *Катетеризация сердца и ангиография* показаны лишь симптомным пациентам, оцениваемым перед протезированием аортального клапана и у которых предполагают наличие ИБС (вследствие симптомов стенокардии, возраста или профиля факторов риска), или у которых после детальной клинической и эхокардиографической оценки остаются сомнения относительно тяжести стеноза, наличия либо тяжести поражения других клапанов.

**Лечение.** Понимание естественного хода развития этого состояния помогает в выборе тактики ведения. Выживание пациентов с бессимптомным АС практически не страдает до момента появления симптомов, после чего прогноз существенно ухудшается (23).

*Медикаментозное лечение* у всех пациентов должно включать профилактику инфекционного эндокардита и рецидивов ревматической лихорадки. Бессимптомным пациентам с тяжелым АС нужно посоветовать избегать энергичной физической активности, особенно участия в конкурентных контактных видах спорта. Всех пациентов нужно просвещать относительно естественного хода развития этого состояния, его постепенного прогрессирующего характера и необходимости регулярного медицинского наблюдения, а также важности быстро сообщать о начале симптомов.

*Хирургическое лечение с заменой клапана* является единственной эффективной формой лечения взрослых с приобретенным АС. Протезирование аортального клапана рекомендуют пациентам с тяжелым АС (площадь аортального клапана  $<0,8 \text{ см}^2$ ) и наличием симптомов, связанных со стенозом. Хотя операционная смертность выше у пациентов с поздней стадией заболевания, протезирование клапана при наличии явной сердечной недостаточности и сниженной систолической функции ЛЖ часто приводит к существенному улучшению клинического состояния и функции ЛЖ. Учитывая плохой прогноз при консервативном лечении, таким пациентам обычно рекомендуют хирургическое вмешательство.

**Таблица 4**  
**Причины аортальной регургитации**

<i>Хроническая</i>	<i>Острая</i>
Ревматическая	Инфекционный эндокардит
Дегенеративная	Расслаивающая аневризма аорты
Хроническая тяжелая гипертензия	Дисфункция протезированного клапана
Сифилис	Травма
Синдром Марфана	
Инфекционный эндокардит	
Дискретный субаортальный стеноз	
Дефект межжелудочковой перегородки с пролапсом створки аортального клапана	
Ревматоидный артрит	
Анкилозирующий спондилит	
Врожденная	

### **Аортальная регургитация**

#### **Патология**

К некомпетентности аортального клапана могут привести заболевания, поражающие его створки, стенку корня аорты или обе структуры. АР может развиваться остро или медленно прогрессировать на протяжении многих лет (табл. 4). Воспалительный процесс при остром ревматическом вальвулите нивелируется с образованием впоследствии фиброза. В результате возникает ретракция створок, створки во время диастолы полностью не коаптируются, и поэтому происходит рефлюкс крови из аорты в ЛЖ. Слияние по комиссурам может вызвать определенную степень стеноза.

#### **Патофизиология**

Адаптивные процессы, происходящие при хронической АР, позволяют объяснить продолжительный латентный период. Диастолический рефлюкс из аорты в ЛЖ приводит к диастолической объемной перегрузке, увеличению конечно-диастолического объема и ударного объема. Увеличенный стресс стенки приводит к эксцентрической гипертрофии ЛЖ, соотношение толщины стенки и размера камеры возвращается к норме. Таким образом, имеется тенденция к нормализации стресса стенки в конце диастолы. Несмотря на очень большой конечно-диастолический объем, конечно-диастолическое давление остается нормальным или лишь незначительно повышенным вследствие увеличенной диастолической податливости. В конце концов, компенсаторные механизмы истощаются, сократительная функция ЛЖ ухудшается, желудочек еще больше дилатируется, а интерстициальный фиброз способствует снижению податливости ЛЖ. Начинает повышаться конечно-диастолическое давление, возникают симптомы и признаки сердечной недостаточности.

#### **Клинические особенности**

**Анамнез.** При хронической АР может быть длительный латентный период (10–15 лет), до истощения адаптивных механизмов. Таким образом, заболевание может быть впервые выявлено, когда при рутинном исследовании бессимптомного пациента обнаруживается характерный шум. Наиболее распространенными симптомами на поздней стадии заболевания являются *одышка* при физической нагрузке, а также ортопноэ и ночная одышка. *Стенокардия* встречается нечасто, но может наблюдаться у молодых пациентов с тяжелой АР и нормальными коронарными арте-

**Таблица 5**  
**Эпонимные физикальные признаки**  
**хронической тяжелой аортальной регургитации**

Пульс Корригана	Скачущий пульс на сонных артериях
Признак де Мюссе (de Musset)	Кивание головой с каждым сердцебиением
Признак Траубе	Звук пистолетного выстрела, выслушиваемый над бедренной артерией
Пульс Квинке	Капиллярная пульсация, которую можно визуализировать на ложе ногтя при трансиллюминации
Признак Дюрозье	Диастолический шум над бедренной артерией при ее компрессии дистально от стетоскопа (систолический шум при проксимальной компрессии)
Признак Гилла	Систолическое давление на подколенной артерии превышает давление на плечевой артерии >60 мм рт. ст.

риями. Стенокардия чаще возникает ночью в связи с замедлением ЧСС, снижением диастолического давления и повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ, вследствие чего возникает ухудшение коронарной перфузии. Симптомы дискомфорта в области верхушки, восприятие сердечной активности при положении на левом боку или восприятие пульсации в области шеи и прекордиальной области являются проявлениями дилатации желудочка и увеличения ударного объема. Пациент может отмечать их задолго до того, как выявляются доказательства дисфункции ЛЖ.

Однако при *острой АР* ситуация существенно отличается. Неподготовленный ЛЖ не способен переносить внезапную гемодинамическую нагрузку. Может возникать острый сердечно-сосудистый коллапс с гипотензией и выраженной одышкой. Физикальные признаки острой и хронической АР существенно отличаются. Признаки со стороны периферических артерий отсутствуют, верхушечный толчок может быть обычным, а диастолический шум — коротким, слабым, и его бывает сложно определить.

**Физикальное исследование.** Пульс при хронической тяжелой аортальной недостаточности большого наполнения быстро нарастает и быстро снижается (коллапсирующий). Систолическое артериальное давление повышено, а диастолическое — патологически низкое, тоны Короткова могут сохраняться вплоть до нуля. На плечевой или сонной артериях определяется бисферический пульс, при котором волны перкуссии и оттока удаётся пальпировать во время систолы. Большой пульсовый объем обуславливает ряд эпонимных физикальных признаков (табл. 5). *Верхушечный толчок* обычно значительно смещен, диффузный и резистентный (перегрузка объемом). Систолическое дрожание на основании сердца связано с увеличением ударного объема при чистой АР или является следствием незначительного слияния по комиссурам в результате ревматического поражения аортального клапана.

*Аускультация* при хронической тяжелой АР выявляет нормальный или ослабленный первый тон сердца, может выслушиваться третий тон. Шум при АР раннедиастолический, уменьшающийся интенсивности, начинается сразу после аортального компонента второго тона сердца. Он лучше всего выслушивается в сидячем положении пациента, с наклоном вперед и задержкой дыхания после выдоха; диафрагму стетоскопа плотно прижимают к грудной клетке в точке, находящейся между верхушкой сердца и его основанием. Обычно чем продолжительнее шум, тем более тяжелая АР. Часто можно выслушать гремящий среднедиастолический шум (Аустина Флинта). Его возникновение объясняется антеградным кровотоком через нормальный митральный клапан, который рано закрывается вследствие быстрого

повышения конечно-диастолического давления в ЛЖ. Иногда бывает невозможно отличить этот шум от шума МС. Выявление громкого первого тона и щелчка открытия митрального клапана может свидетельствовать об ассоциированном МС, но отсутствие этих находок не исключает МС.

**Инструментальное исследование.** На ранних стадиях заболевания на *электрокардиограмме* выявляется повышение вольтажа зубцов R в левых грудных отведениях; при прогрессировании заболевания появляются нарушения реполяризации. На *рентгенограмме органов грудной клетки* обычно выявляется кардиомегалия. Степень увеличения сердца определяется продолжительностью и тяжестью АР. При ранней и легкой АР размер сердца может быть практически нормальным, однако он существенно увеличивается при хронической тяжелой АР с дилатацией восходящей аорты. *Допплеровская эхокардиография* и цветное картирование кровотока позволяют легко выявить даже незначительные степени АР; при использовании непрерывно-волнового доплера можно выполнить количественную оценку тяжести АР, измерив темп снижения скорости струи регургитации. Двухмерное изображение ЛЖ позволяет оценить его размер и функцию. Эти показатели обеспечивают информацию относительно адаптации желудочка к объему регургитации. Серийная эхокардиографическая оценка в динамике обеспечивает важную информацию относительно реакции желудочка на объем регургитации, и эта информация незаменима при формировании плана ведения бессимптомного пациента. *Катетеризация сердца и ангиография* редко необходимы у молодых пациентов с ревматической АР, кроме случаев, когда остаются сомнения относительно тяжести ассоциированного заболевания митрального клапана после внимательной эхокардиографической оценки. Коронарная ангиография показана перед операцией замены аортального клапана пациентам со стенокардией и с высоким риском ИБС, обусловленным возрастом или ассоциированными факторами риска.

**Лечение.** Хроническая АР может хорошо переноситься в течение многих лет. Сразу после появления симптомов они обычно прогрессируют. Пациенты умирают через 2–4 года, если им не выполнить протезирование аортального клапана — единственный определенный метод лечения. *Медикаментозное лечение* всех пациентов включает профилактику инфекционного эндокардита и рецидивов острой ревматической лихорадки. Пациентам с тяжелой АР, даже если они не имеют симптомов, обычно советуют избегать энергичных физических нагрузок. Всех бессимптомных пациентов с тяжелой хронической АР и нормальной функцией ЛЖ нужно информировать о естественном ходе развития заболевания и советовать проходить регулярную оценку через 6-месячные интервалы с серийными измерениями размера ЛЖ и его функции.

Логично ожидать, что терапия вазодилататорами позволит снизить степень регургитации и улучшить функцию ЛЖ, отсрочивая протезирование клапана у *бессимптомных* пациентов с сохраненной функцией ЛЖ. Это показано для нифедипина (24), однако данная гипотеза не так хорошо проверена у молодых пациентов с ревматической АР. Дигоксин, диуретики и вазодилататоры временно стабилизируют состояние пациентов с декомпенсированной АР и сердечной недостаточностью, ожидающих операции протезирования аортального клапана. Потребность в назначении любого из этих препаратов для устранения симптомов либо при наличии признаков дисфункции ЛЖ свидетельствует о необходимости рассмотрения возможности протезирования клапана.

*Хирургическое лечение* путем протезирования аортального клапана должно предлагаться всем пациентам с тяжелой хронической АР как можно скорее после



возникновения симптомов, обусловленных этим состоянием. Бессимптомные пациенты с нарушенной функцией ЛЖ требуют индивидуализированной оценки. При этом необходимо принимать во внимание естественное течение данного состояния, риск протезирования клапана и необходимость назначения после него антикоагулянтной терапии. Одно измерение функции ЛЖ может быть ненадежным, поэтому нужно использовать серийные повторные измерения. Если при повторных измерениях выявляются те же изменения, фракция выброса ЛЖ составляет меньше 50–55%, конечно-систолический диаметр ЛЖ превышает 55 мм или конечно-диастолический диаметр ЛЖ превышает 70 мм, пациенту рекомендуется хирургическое вмешательство (25).

Иногда пациенты обращаются на очень поздних стадиях заболевания с тяжелой сердечной недостаточностью, выраженным снижением функции ЛЖ и тяжелой АР. В такой ситуации протезирование аортального клапана сопровождается повышенным риском операционной смертности, но отдаленные перспективы выживших после операции пациентов предсказать невозможно. У большинства пациентов наблюдается, по крайней мере, временное облегчение симптомов. У некоторых пациентов после устранения патологического состояния перегрузки объемом функция желудочка существенно улучшается. Краткая продолжительность симптомов помогает предсказать максимальную пользу от операции.

## ПОРАЖЕНИЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА

В соответствии с результатами аутопсий, ревматическое поражение трикуспидального клапана встречается намного чаще, чем оно выявляется клинически. Такое расхождение может быть следствием относительно незначительных степеней поражения трикуспидального клапана или того, что физикальные признаки часто мало заметны и быстро модифицируются постельным режимом и терапией диуретиками. Грозной терапевтической проблемой является тяжелое органическое заболевание трикуспидального клапана, которое почти всегда ассоциируется с существенным поражением митрального клапана, как часть синдрома множественного поражения клапанов, и имеет серьезное влияние на прогноз.

### *Трикуспидальная регургитация*

#### Патология

Ревматическая трикуспидальная регургитация (ТР) является результатом рубцевания и деформации створок с фиброзом хорд, в результате чего нарушается их мобильность и не происходит нормальная их коаптация в систолу. Довольно часто встречается трикуспидальный стеноз (ТС) какой-либо степени. Другими причинами ТР являются инфекционный эндокардит, карциноидный синдром и травма. *Функциональная* трикуспидальная регургитация, вторичная к дилатации кольца трикуспидального клапана, может возникать как следствие правожелудочковой недостаточности, вторичной к легочной гипертензии любой этиологии.

#### Клинические особенности

**Анамнез.** Обычно преобладают симптомы, являющиеся следствием ассоциированного вовлечения клапанов левых отделов сердца. При тяжелой ТР появляются заметные симптомы, такие как периферические отеки, асцит и болезненная гепатомегалия.

**Физикальное исследование.** На поздней стадии заболевания у нелеченных пациентов с тяжелой ТР наблюдают кахексию, желтуху, асцит и отеки. Форма арте-

риального пульса определяется ассоциированными повреждениями клапанов, часто имеется фибрилляция предсердий. *Венозное давление* всегда повышено, и выявляются заметные волны «сv» и выраженный коллапс в виде волны «у». Если имеется ТС какой-либо степени, то снижение волны «у» становится менее выраженным. *Пальпация* при тяжелой ТР обнаруживает предсердный систолический толчок справа от нижнего края грудины вследствие дилатации правого предсердия. При *аускультации* обнаруживаются акцент второго тона над легочной артерией и pansистолический шум, который лучше всего выслушивается в четвертом межреберье слева и в типичных случаях усиливается на вдохе. При очень тяжелой ТР это усиление шума на вдохе выявить очень сложно, особенно при наличии фибрилляции предсердий. В случае резко выраженной дилатации правого желудочка шум может выслушиваться в очень широкой области, в том числе на верхушке, и его легко можно спутать с шумом митральной регургитации. Все клинические черты тяжелой ТР, особенно если она является по своему происхождению функциональной, могут резко ослабевать после короткого периода интенсивного диуреза.

**Инструментальное исследование.** *Электрокардиография* не помогает в установлении диагноза. Обычно имеются фибрилляция предсердий и изменения вследствие легочной гипертензии, а также поражения клапанов левых отделов сердца, определяющих ее возникновение. При *эхокардиографии* наблюдают дилатацию правого предсердия и желудочка с парадоксальным движением межжелудочковой перегородки. При цветовой картировке кровотока легко выявляется струя регургитации, а измерение с помощью непрерывно-волнового доплера пиковой скорости струи регургитации позволяет оценить систолическое давление в правом желудочке и легочной артерии (метод Бернулли). *Катетеризация сердца и ангиография*, которые могут быть показаны для оценки других клапанов, функции ЛЖ или коронарной анатомии, редко добавляют какую-либо информацию к той, которая была получена при внимательной клинической и эхокардиографической оценке.

### **Трикуспидальный стеноз**

#### **Патология**

Слияние створок по комиссурам, возникающее вследствие ревматического вальвулита, приводит к сужению центрального отверстия. Укорочение и фиброз хорд ограничивают движение створок. В диастолу клапан вызывает обструкцию, и практически всегда имеется какая-либо степень систолической регургитации. При патанатомическом исследовании признаки ТС можно выявить у 15% всех пациентов с ревматическим заболеванием сердца. Однако ТС относится к самым редким клиническим проявлениям ревматического поражения сердца и возникает лишь у 5% пациентов.

#### **Клинические особенности**

Детали анамнеза и общего физикального исследования очень подобны, выявляемым у пациентов с ревматической ТР. Доминантная волна «а», резкая и скачущая при определении *венозного давления на яремной вене* на фоне синусового ритма, является характерной для ТС. Выявить ее намного легче, чем медленное снижение волны «у». При *пальпации* можно обнаружить пресистолическую пульсацию печени.

При *аускультации* выслушивается диастолический шум, наиболее громкий в 5-м межреберье возле левого края грудины и характеризующийся пресистолическим усилением (если сохраняется синусовый ритм). Шум усиливается на вдохе.

Часто можно зарегистрировать щелчок открытия трикуспидального клапана. Клинически его очень сложно отличить от щелчка открытия, ассоциированного с МС. Поскольку у таких пациентов часто имеется сопутствующий МС, лишь внимательное наблюдение за респираторными колебаниями позволит провести дифференциацию между двумя шумами. Громкий ранний диастолический шум АР у пациентов с множественным поражением клапанов может еще больше осложнить клиническое выявление шума ТС.

**Инструментальное исследование.** При *электрокардиографии* о ТС может свидетельствовать выраженное увеличение правого предсердия при отсутствии существенной гипертрофии правого желудочка. При *рентгенографии органов грудной клетки* часто выявляют кардиомегалию; увеличение правого предсердия вызывает смещение правой границы сердца. При *эхокардиографии* выявляют утолщение и куполообразное движение створок, ограниченное движение клапана и сниженную сепарацию створок. При доплеровской эхокардиографии определяется увеличенная скорость антеградного кровотока.

**Лечение.** Интенсивное консервативное лечение с применением постельного режима, ограничения употребления соли и терапии диуретиками улучшает симптомы и физикальные признаки системного венозного застоя, функцию печени и снижает риск при хирургической замене клапана. Сложной задачей является *хирургическое лечение* ревматического поражения трикуспидального клапана. Обычно оно сопровождается неудовлетворительными результатами. Сопутствующее поражение трикуспидального клапана требует тщательной оценки в момент хирургической коррекции пороков митрального и аортального клапана. Если во время операции не удалось корригировать значимую ТР, это может привести к значимой инвалидизации в отдаленном периоде.

Окончательное решение относительно того, какая процедура возможна или необходима, часто принимает лишь хирург после визуальной оценки клапана во время операции. Незначительные степени ТС и ТР, которые не привели к существенному повышению венозного давления, корригировать не нужно. Хотя открытая комиссуротомия уменьшает степень ТС, она может также вызвать тяжелую ТР. В такой ситуации возникает необходимость выполнить замену трикуспидального клапана биопротезом. Незначительные степени функциональной ТР существенно уменьшаются при разрешении легочной гипертензии после хирургической коррекции митрального клапана. Пациенты с тяжелой функциональной или органической ТР требуют коррекции с применением метода кольцевой аннулопластики. В случае неудовлетворительного результата в раннем периоде после операции необходимо выполнить замену трикуспидального клапана биопротезом. Если только возможно, замены трикуспидального клапана следует избегать, поскольку все протезы в этой позиции формируют стеноз определенной степени. Хотя операция замены трикуспидального клапана способна облегчить симптомы, дополнительное вмешательство еще на одном клапане увеличивает операционную заболеваемость и смертность при замене митрального и аортального клапана.

## МНОЖЕСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КЛАПАНОВ

Общепринято и довольно удобно описывать различные клинические синдромы клапанных заболеваний сердца изолированно. Однако в клинической практике встречается широкое разнообразие комбинированных пороков, особенно у пациентов с ревматическим заболеванием сердца. Лишь около 25% всех пациентов

с ревматическим заболеванием сердца имеют изолированный МС. Другие имеют смешанные заболевания клапана или комбинации клапанных поражений, которые могут приводить к разнообразным клиническим синдромам. Очень важно правильно установить и корригировать все пороки. Неспособность идентифицировать и корригировать ассоциированный тяжелый порок может увеличить операционный риск. Игнорирование ассоциированного порока легкого или средней тяжести во время операции по поводу основного порока может привести к прогрессированию заболевания. При этом возникает необходимость повторной операции в будущем с присутствием ей рисками и, таким образом, нивелируется положительный эффект первой операции.

Когда в процесс вовлечены многие клапаны, клинические и гемодинамические проявления зависят от относительной тяжести каждого порока. При пороках примерно одинаковой тяжести преобладают клинические проявления, вызванные более проксимальным («выше по течению») пороком (26). Внимательная клиническая оценка, дополненная двухмерной и доплеровской эхокардиографией, обычно позволяет определить относительный вклад каждого порока в клинический синдром. Если остаются сомнения, необходимыми могут быть катетеризация и ангиография, специфически направленные на решение невыясненных моментов. В отдельных случаях принятие окончательного решения относительно тяжести индивидуальных повреждений, необходимости их коррекции и метода коррекции возможно лишь во время операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая ревматическая лихорадка обусловлена бедностью и перенаселенностью. Большинство пациентов, страдающих от последствий хронического заболевания клапанов, живут в странах, где медицинская помощь далека от идеальной. Помимо многих других факторов, на принятие решения о времени и типе хирургического вмешательства на клапане влияют наличие медицинского сервиса и доступ к нему пациентов, а также приверженность к мониторингу уровня антикоагуляции. Учет этих моментов, а также риск кровотечения, возникающего вследствие плохого контроля антикоагулянтной терапии варфарином, приводят к отсрочке замены клапана у умеренно симптомных пациентов, даже если параметры функции желудочка свидетельствуют о необходимости выполнения этой операции в идеальной ситуации. Альтернативно, несмотря на известные риски преждевременного развития дегенеративного поражения биопротезов у молодых пациентов, они могут использоваться у пациентов из районов, отдаленных от медицинских учреждений, где невозможен контроль антикоагулянтной терапии. Тромбоэмболические осложнения при наличии механических протезов неизбежны, если невозможно проведение адекватной терапии варфарином.

Беременность — особая проблема у молодых женщин с поражением клапанов сердца. Она часто провоцирует возникновение симптомов у бессимптомных до этого пациенток с МС. Если клапан отвечает требованиям такого вмешательства, возможно профилактическое выполнение его баллонной дилатации до беременности. В случае необходимости эту процедуру можно выполнить во время беременности. Бессимптомным или умеренно симптомным пациенткам с другими пороками нужно посоветовать завершить формирование своих семей как можно быстрее. После этого в идеале устанавливают эффективную форму контрацепции перед необходимой операцией замены клапана. Таким образом исключается риск антикоагулянтной терапии как для матери, так и для плода.

## ЛИТЕРАТУРА

- McLaren MJ, Hawkins DM, Koornhof HJ, et al. Epidemiology of rheumatic heart disease in black schoolchildren of Soweto, Johannesburg. *Br Med J* 1975;3:474–478.
- Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. 1. Factors related to the attack rate of rheumatic fever. *N Engl J Med* 1961;265:559–565.
- Dale JB, Beachey EH. Sequence of myosin cross-reactive epitopes of streptococcal M protein. *J Exp Med* 1986;164:1785–1790.
- Haffejee I. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the current state of its immunology, diagnostic criteria and prophylaxis. *Q J Med* 1992;84:641–658.
- Jones TD. Diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944;126:481–484.
- Dajani AS, Ayoub EM, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *JAMA* 1992;268:2069–2073.
- Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996;94:73–82.
- Dajani AS. Current status of nonsuppurative complications of Group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S25–S27.
- Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:1–12.
- Lewis BS, Geft IL, Milo S, Gotsman MS. Echocardiography and valve replacement in the critically ill patient with acute rheumatic carditis. *Ann Thorac Surg* 1979;27:529–535.
- Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. *J Pediatr* 1994;125:812–816.
- Hu MC, Walls MA, Stroop SD, et al. Immunogenicity of a 26-valent Group A Streptococcal vaccine. *Infect Immun* 2002;70:2171–2177.
- Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, et al. Surgical pathology of the mitral valve. A study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22–34.
- Leavitt JI, Coats MH, Falk RH. Effects of exercise on trans-mitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve. A Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1520–1526.
- Ohmichi M, Tagaki S, Nomura N, et al. Endobronchial changes in chronic pulmonary venous hypertension. *Chest* 1988;94:1127–1132.
- Barrington W W, Boudoulas J, Bashore T, et al. Mitral stenosis: Mitral dome excursion at M1 and the mitral opening snap—the concept of reciprocal heart sounds. *Am Heart J* 1998;115:1280–1290.
- Klein HO, Sareli P, Schamroth CL, et al. Effects of atenolol on exercise capacity in patients with mitral stenosis with sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1985;56:598–601.
- Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country: correlations among clinical presentations, surgical pathologic finding and haemodynamic sequelae. *Ann Intern Med* 1994;120:177–183.
- Carabello BA, Crawford FA. Valvular heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:32–41.
- Rahimtoola SH. Valvular heart disease: a perspective. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:199–215.
- Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WP. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119–123.
- Zitnik RS, Piemme TE, Messer RJ, et al. The masking of aortic stenosis by mitral stenosis. *Am Heart J* 1965;69:22–30.
- Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(Suppl V):V-61–V-67.
- Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994;331:689–694.
- Rahimtoola SH. Indications for surgery in aortic valve disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, eds. *Evidence Based Cardiology*. BMJ Books, London, 1998, pp. 811–832.
- Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald EB, ed. *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, pp. 1007–1076.
- Levinson GE. Aortic stenosis. In: Dalen JE, Alpert JS, eds. *Valvular Heart Disease*, 2nd ed. Little, Brown, Boston, 1987, pp. 202–203.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guide-lines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–1588.

Carabello BA. Mitral valve disease: indications for surgery. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, eds. *Evidence Based Cardiology*. BMJ Books, London, 2003, pp. 758–766.

Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Paediatrics* 1995;96:758–764.

Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–2270.

Turi ZG. Balloon valvuloplasty: mitral valve. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, eds. *Evidence Based Cardiology*. BMJ Books, London, 2003, pp. 796–808.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

AP	— аортальная регургитация
АС	— аортальный стеноз
ЛЖ	— левый желудочек
МК	— митральный клапан
МС	— митральный стеноз
СГА	— $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А
ТР	— трикуспидальная регургитация
ТС	— трикуспидальный стеноз
ЧБМВ	— чрескожная баллонная митральная вальвулопластика
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
НУНА	— New York Heart Association; Нью-Йоркская ассоциация сердца

*Adolf W. Karchmer, MD***ВВЕДЕНИЕ**

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является следствием инфицирования эндотелиальной поверхности сердца микробными агентами. Наиболее распространенной локализацией этого процесса являются клапаны сердца. Однако инфекция иногда развивается в месте дефекта межжелудочковой перегородки со стороны камеры с низким давлением, на сухожильных хордах или на муральном эндокарде, поврежденном аберрантной струей крови или внутрисердечным инородным приспособлением (чресвенозным электродом стимулятора, катетером легочной артерии). Очень редко развивается подобный процесс — инфекционный эндартериит, когда у пациента имеются артериовенозные шунты, артерио-артериальные шунты (открытый артериальный проток) или коарктация аорты. Кардинальным повреждением, развивающимся в этих местах, является вегетация — образование из тромбоцитов и фибрина, сформированное вследствие прокоагулянтной активности инфицирующих микроорганизмов и поврежденной локальной ткани. В это образование вовлечены причинные микроорганизмы и небольшое количество воспалительных клеток.

ИЭ является относительно нечастым заболеванием. Его частота на протяжении последних четырех десятилетий обычно колебалась в развитых странах от 1,5 до 6,2 случая на 100 000 населения (1, 2). В 1988–1990 годах в городских районах северо-восточных регионов США частота развития ИЭ составляла 9,3 случая на 100 000 населения. Стоит отметить, что почти половина этих случаев приходилась на инъекционных наркоманов (4,3 случая на 100 000 населения) (1, 3). Частота развития ИЭ прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая показателей 15–30 случаев на 100 000 среди лиц в возрасте старше 50 лет. В развитых странах частота возникновения эндокардита протезированного клапана составляет 7–25% всех случаев, за исключением инъекционных наркоманов (2, 3). Основываясь на актуарной оценке, эндокардит протезированного клапана развивается у 1,4–3,1% реципиентов протезов в пределах первого года после операции и у 3,2–5,7% через 5 лет (4).

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Вероятно, симптомный ИЭ возникает в пределах нескольких недель от иницирующей бактериемии. В то же время, у некоторых пациентов с периоперационной инфекцией новых имплантированных протезов клапанов сердца появление явных симптомов может отсрочиваться более чем на 2 месяца (4). Синдром ИЭ может иметь острое начало с гектической лихорадкой и ознобами, множественными внесердечными проявлениями и быстрым развитием внутрисердечных осложнений либо иметь характер очень вяло протекающего заболевания с умеренной лихорадкой, ночной потливостью, анорексией, потерей веса, нечастыми внесердечными проявлениями и незначительным прогрессированием внутрисердечного повреждения

**Таблица 1**  
**Признаки и симптомы у пациентов с инфекционным эндокардитом**

Симптомы	Частота (%)	Признаки	Частота (%)
Лихорадка	80–85	Лихорадка	80–90
Ознобы	40–75	Шум в сердце	80–85
Потливость	25	Изменение шума или новый шум	10–40
Анорексия	25–55	Системные эмболии	20–50
Потеря веса	25–35	Спленомегалия	15–50
Недомогание	25–40	Пальцы в виде барабанных палочек	10–20
Кашель	25	Узелки Ослера	7–10
Инсульт	15–25	Кровоизлияния типа щепки	5–15
Головная боль	15–40	Образования Джейнсуэя	2–10
Миалгия/артралгия	15–30	Образования на свечатке (пятна Рота)	2–10
Боль в слине	7–14	Петехии	10–40
Спутанность сознания	10–20		

Адаптировано из источников 84, 85.

или отсутствием такового. На самом деле, клиническая картина ИЭ представляет континуум между этими двумя крайностями, то есть между острым и подострым эндокардитом. Временная эволюция ИЭ в значительной мере является функцией причинного микроорганизма. Острые проявления ИЭ обычно вызываются *Staphylococcus aureus* и  $\beta$ -гемолитическими стрептококками. Напротив, возбудителями подострого эндокардита являются зеленящие стрептококки, энтерококки, коагулазонегативные стафилококки и труднокультивируемые грамотрицательные коккобациллы, микроорганизмы, которые часто называют акронимом HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*). Виды *Bartonella* и *Coxiella burnetii* (риккетсиеподобный микроорганизм, вызывающий лихорадку Q), микроорганизмы, ассоциирующиеся с ИЭ, при котором посев крови дает отрицательные результаты, также вызывают вялопротекающий эндокардит.

При ИЭ могут выявляться характерные, но неспецифические признаки и симптомы (табл. 1); при соответствующих обстоятельствах эти клинические признаки должны насторожить относительно диагноза ИЭ. К группам риска относительно возникновения ИЭ относятся пациенты с заболеваниями сердца, которые могут быть субстратом для инфекции, пациенты с типами поведения, предрасполагающими к эндокардиту (инъекционная наркомания), и бактериемией, вызванной микроорганизмами — частыми причинами ИЭ. Кроме этого, прогрессирующая дисфункция сердечных клапанов или артериальные эмболии в контексте неспецифического фебрильного заболевания должны заставить врача рассмотреть вероятность диагноза ИЭ.

Лихорадка, наиболее распространенный клинический признак ИЭ, может отсутствовать или быть минимальной у пациентов, которые значительно ослаблены, имеют застойную сердечную недостаточность или хроническую почечную недостаточность. ИЭ, вызванный коагулазонегативными стафилококками или *Tropheryta whipplei* (причина болезни Виппла), может сопровождаться минимальной лихорадкой или вообще протекать без нее (5). Не была подтверждена предполагаемая повышенная частота сердечной недостаточности ИЭ у пожилых лиц (6, 7).

Шумы в сердце у пациентов с ИЭ, поразившим естественные клапаны сердца (эндокардит естественных клапанов — ЭЕК), часто отображают патологию клапанов, имевшуюся до возникновения ИЭ и предрасполагавшую пациента к его возникновению. При остром ЭЕК, вызванном *S. Aureus*, — процессе, который часто поражает



нормальные перед этим клапаны сердца, при первом обращении шумы выявляются лишь у 30–45% пациентов, но, в конце концов, возникают у 85%. Шумы обычно не выявляются при эндокардите трикуспидального клапана или при ИЭ, связанном с пейсмейкером. Шумы, отображающие новую или прогрессирующую дисфункцию клапанов, а не изменения сердечного выброса, чаще всего встречаются у пациентов с острым ИЭ или эндокардитом протезированных клапанов (ЭПК) и значительно реже — при подостром ЭЭК.

Классические несердечные проявления ИЭ — спленомегалия, петехии, узелки Ослера, образования Джейнуэя (Janeway), пятна Рота и кровоизлияния типа щепки — сегодня выявляются значительно реже, чем несколько десятилетий назад. Поскольку многие из этих проявлений возникают вследствие длительной инфекции, они существенно повышают вероятность диагноза ИЭ. Ни одно из них не является патогномичным для ИЭ. Кровоизлияния типа щепки, ассоциирующиеся с ИЭ, линейные или в форме пламени образования под ногтями пальцев рук или стоп выявляются в проксимальных отделах ногтей. Если такие образования выявляются в дистальных отделах ногтей, наиболее вероятно, они являются следствием травмы.

Артралгии, миалгии, истинный артрит с неспецифическим воспалением синовиальной жидкости и локализованная боль в спине являются частыми симптомами, которые быстро ослабевают при назначении антимикробной терапии. Эти фокальные симптомы со стороны скелетно-мышечной системы нужно дифференцировать от метастатической инфекции, которая может требовать дополнительного лечения, включая дренирование.

Артериальные эмболии, которые выявляются клинически у 50% пациентов, но также часто протекают субклинически и выявляются лишь при аутопсии, ассоциируются с существенной заболеваемостью и смертностью как при ЭЭК, так и ЭПК (6, 8, 9). Системные эмболии чаще встречаются у пациентов с левосторонними вегетациями, превышающими в диаметре 10 мм (по данным эхокардиографии) и локализующимися на митральном клапане, особенно на его передней створке (10–13). Эмболии часто являются симптомом, по поводу которого пациенты с ИЭ обращаются за медицинской помощью. После инициации соответствующего лечения частота эмболий быстро снижается с 13 на 1000 пациентов во время первой недели лечения до меньше 1,2 на 1000 во время третьей недели эффективной терапии (14). Эмболии, возникающие в поздних периодах терапии, сами по себе не являются доказательством неудачи антимикробного лечения. Эмболии в почках могут вызвать макроили микрогематурию, но редко приводят к клинически значимой дисфункции почек.

Неврологические симптомы и осложнения возникают у 40% пациентов и особенно выражены при инфекции, вызванной *S. aureus* (6, 15–17). Синдром эмболического инсульта возникает у 10–25% пациентов и является наиболее распространенным неврологическим последствием ИЭ. Менее распространенные осложнения включают микотическую аневризму, внутримозговое кровоизлияние, менингит (либо асептический, либо иногда гнойный), церебрит с формированием микроабсцессов, судороги и энцефалопатию (15–17). Внутримозговое кровоизлияние, возникающее в 5% случаев, является результатом геморрагического инфаркта, разрыва артерии вследствие септического артериита в месте эмболической окклюзии или разрыва микотической аневризмы. При ИЭ редко возникают абсцессы мозга, нуждающиеся в хирургическом дренировании, тогда как микроабсцессы мозга и мозговых оболочек нередко встречаются у пациентов с ИЭ, вызванным *S. aureus*.

Разрушение или изменение морфологии клапанов левых камер сердца или разрыв сухожильных хорд с последующей клапанной недостаточностью могут привести

к застойной сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность вследствие недостаточности аортального клапана обычно прогрессирует быстрее, чем недостаточность вследствие митральной регургитации. Подобные гемодинамические последствия выявляются при ЭПК при наличии механического клапана или биопротеза вследствие отхождения клапана с формированием околоклапанной фистулы либо деструкции или нарушения функционирования частей протеза. Объемные вегетации могут вызывать обструкцию отверстия митрального протеза, приводя к образованию функционального стеноза (4).

Дисфункция почек у пациентов с ИЭ чаще всего является следствием сниженного сердечного выброса или токсичности антимикробных препаратов. Гломерулонефрит, возникающий вследствие отложения циркулирующих иммунных комплексов на гломерулярной базальной мембране, иногда приводит к дисфункции почек, прогрессирующей при инициации лечения, но при продолжении антимикробной терапии в дальнейшем постепенно корректируется.

## ДИАГНОСТИКА

Чтобы не пропустить диагноз ИЭ, нужно иметь высокую степень подозрения. Была разработана чувствительная и специфическая диагностическая схема, критерии Дюка, в которых учитывается предрасположенность пациента к ИЭ, а также клинические, лабораторные и эхокардиографические признаки заболевания (18). Используя эти клинические критерии, 74% и 26% из более чем 300 доказанных случаев ИЭ были соответственно классифицированы как определенный и возможный ИЭ и ни один случай не был пропущен (19). Аналогично, в другом исследовании среди 1395 клинически диагностированных случаев 55% и 35% были соответственно классифицированы с использованием критериев Дюка как определенный или возможный; невыявление ИЭ в 10% случаев было следствием субоптимальной эхокардиографической оценки в момент установления диагноза (7, 19). Анализ случаев отвергнутого диагноза позволил предположить высокие показатели негативного предиктивного значения и специфичности (19). Однако при использовании критериев Дюка некоторые случаи были оценены как возможный ИЭ, тогда как эксперты отвергли этот диагноз. Таким образом, отмечались ложноположительные диагнозы, по сравнению с оценкой экспертов. Чтобы скорректировать несколько сниженную специфичность и ограниченную способность исключать случаи заболевания, что приводило к расширению категории возможных диагнозов, Li и соавторы предложили модификацию критериев Дюка, которая была широко принята (20). В модифицированных критериях Дюка (табл. 2 и 3) доказательство наличия инфекции *S. burnetii* рассматривается как большой критерий. Помимо этого, в модифицированных критериях требуется наличие одного большого и одного малого критерия или трех малых критериев, чтобы классифицировать случаи как возможный ИЭ и назначать лечение (20).

В диагностической схеме Дюка при оценке пациентов с потенциальным ИЭ делается соответствующее упоминание на роли бактериемии (положительный посев на гемокультуру) и эхокардиографии. Эндокардит характеризуется постоянным наличием бактериемии с низкой плотностью (<100 микроорганизмов/мл). У пациентов с ИЭ, которые перед установлением диагноза не получали антимикробную терапию и у которых в конце концов будет получен положительный посев крови на гемокультуру, по крайней мере 95% всех посевов крови будут положительными, а в 98% случаев один из первых двух посевов позволит определить возбудителя ИЭ. В диагностических критериях уделяется важное значение как персистенции бактериемии, так и изолированному специфическому микроорганизму. Бактериemia, вызванная

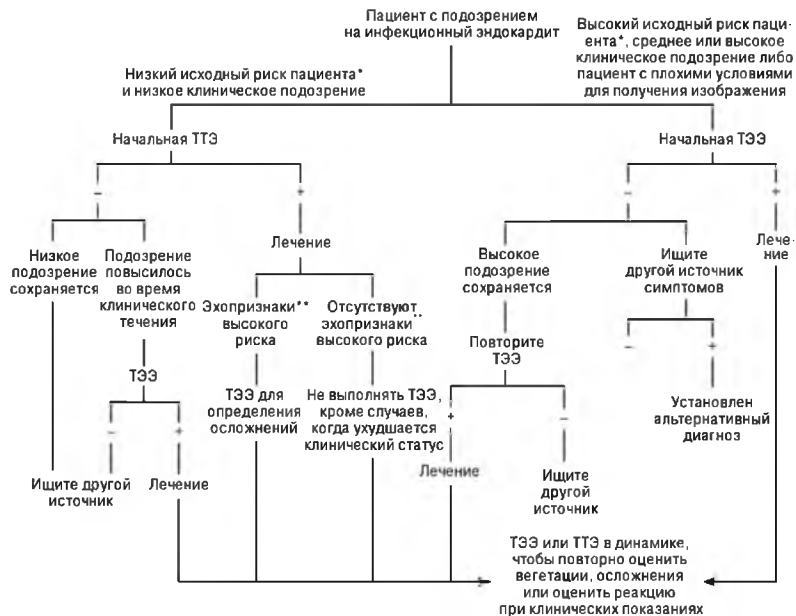
**Таблица 2**  
**Критерии для установления диагноза инфекционного эндокардита**

<p>Определенный инфекционный эндокардит</p> <p>Патологические критерии</p> <p>Микроорганизмы: выявлены при посеве или гистологическом исследовании вегетаций, <i>или</i> в вегетации, вызвавшей эмболию, <i>или</i> в интракардиальном абсцессе, <i>или</i></p> <p>Патологические повреждения: вегетации или внутрисердечный абсцесс, подтвержденные гистологическим исследованием, доказавшим активный эндокардит</p> <p>Клинические критерии с использованием специфических определений, представленных в таблице 3</p> <p>2 больших критерия, <i>или</i></p> <p>1 большой и 3 малых критерия, <i>или</i></p> <p>5 малых критериев</p> <p>Возможный инфекционный эндокардит</p> <p>1 большой критерий и 1 малый критерий, <i>или</i></p> <p>3 малых критерия</p> <p>Отвергнутый диагноз</p> <p>Четкие альтернативные диагнозы для проявлений эндокардита, <i>или</i></p> <p>Продолжительное разрешение проявлений эндокардита при антибиотикотерапии продолжительностью 4 дня или меньше, <i>или</i></p> <p>Отсутствие патологических доказательств инфекционного эндокардита при хирургическом вмешательстве или аутопсии, после антибиотикотерапии на протяжении 4 дней или меньше</p>
<p>Адаптировано из источника 20.</p>

**Таблица 3**  
**Терминология, используемая в критериях для диагностики инфекционного эндокардита**

<p>Большой критерий</p> <p>Положительный результат посева крови</p> <p>Типичный микроорганизм для инфекционного эндокардита, полученный из двух отдельных образцов крови</p> <p>Зеленящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i>, группа HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>или</i> Гриботретенные за пределами стационара энтерококки, при отсутствии первичного фокуса, <i>или</i></p> <p>Постоянно положительные результаты посева крови, которые определяются как получение микроорганизма, встречающегося при ИЭ, из:</p> <p>а) Образцов крови, полученных у пациента с интервалом более 12 часов, <i>или</i></p> <p>б) Всех трех образцов или большинства из четырех или больше отдельных образцов крови, причем первый и последний получены у пациента, по крайней мере, с интервалом 1 час</p> <p>Положительный посев крови на <i>S. burnetii</i> или титр антител IgG антифазы I &gt; 1:800</p> <p>Доказательство вовлечения эндокарда</p> <p>Положительные данные эхокардиографии</p> <p>а) Осциллирующее внутрисердечное образование на клапане или поддерживающих структурах, <i>или</i> на пути струй регургитации, <i>или</i> на имплантированном материале, при отсутствии альтернативных анатомических объяснений, <i>или</i></p> <p>б) Абсцесс, <i>или</i></p> <p>с) Новое частичное смещение опорного кольца протезированного клапана, <i>или</i></p> <p>Новая клапанная регургитация (усиление или изменение существовавшего ранее шума недостаточно)</p> <p>Малый критерий</p> <p>Предрасположенность: предрасполагающее сердечное состояние <i>или</i> внутривенное применение наркотиков</p> <p>Лихорадка <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math> (<math>100,4^{\circ}\text{F}</math>)</p> <p>Сосудистые явления: большие артериальные эмболы, септические инфаркты легких, микотическая аневризма, внутрисердечное кровоизлияние, кровоизлияния в конъюнктиву, образования Джейнуса</p> <p>Иммунологические явления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор</p> <p>Микробиологические доказательства: положительные результаты посева крови, но не соответствующие большому критерию, как отмечено ранее<sup>2</sup> <i>или</i> серологическое доказательство активной инфекции микроорганизмом, встречающимся при ИЭ</p>
---

<sup>2</sup>За исключением единственного положительного результата посева, выявившего коагулазонегативные стафилококки или микроорганизмы, не вызывающие эндокардит. HACEK — виды *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, виды *Eikenella*, *Kingella kingae*. (Адаптировано из источника 20.)



**Рис. 1.** Подход к диагностическому использованию эхокардиографии. \* — см. таблицу 9. \*\* — эхокардиографические признаки высокого риска включают большую или мобильную вегетацию, клапанную недостаточность, предположение о наличии околоклапанной инфекции, протезированный клапан. ТТЭ — трансторакальная эхокардиография; ТЭЭ — трансаэзофагальная эхокардиография. (Адаптировано из источника 19.)

микроорганизмами, редко встречающимися при отсутствии ИЭ (зеленящие стрептококки, группа НАСЕК), имеет, таким образом, высокое предиктивное значение. В то же время, микроорганизмы, ассоциирующиеся как с эндокардитом, так и с другими инфекциями (энтерококки), должны выявляться при отсутствии другой локализации инфекции, чтобы их можно было отнести к большому критерию. Микроорганизмы, часто загрязняющие образцы крови, например коагулазонегативные стафилококки или дифтероиды, или которые редко вызывают ИЭ, например *Enterobacteriaceae*, должны быть изолированы из крови повторно или из различных образцов крови как единый молекулярный клон (коагулазонегативные стафилококки) и в отсутствие альтернативного источника инфекции, чтобы использоваться как критерий (18, 19).

Включение в схему Дюка в виде критерия специфически определенных эхокардиографических находок, характерных для ИЭ, существенно усиливает клиническую ценность этой схемы и принимает во внимание высокую чувствительность и специфичность двухмерной эхокардиографии (21–25). Эхокардиография не рекомендуется как скрининговый тест для пациентов с лихорадкой и бактериемией, когда диагноз эндокардита маловероятен; однако все пациенты, у которых подозревается наличие ИЭ, должны быть направлены на эхокардиографическое исследование (рис. 1) (19).

**Таблица 4**  
**Обследование пациентов с подозрением на эндокардит<sup>a</sup>**

<i>Время</i>	<i>Тест или процедура</i>	<i>Комментарий</i>
Поступление в стационар (перед поступлением, если состояние стабильное)	ОАК <sup>b</sup> , формула, 3 посева крови <sup>c</sup> , анализ мочи, электрокардиограмма, креатинин, билирубин, АСТ <sup>b</sup> , щелочная фосфатаза, протромбиновое время, рентгенография ОГК	Другие тесты, кроме посева крови на стерильность, не помогают установить диагноз, но устанавливают исходный уровень для оценки в отношении осложнений ИЭ или лечения
Через 24–48 часов после поступления. Положительный результат посева крови	Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ)	Трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ) является начальным исследованием выбора при подозрении на ИЭ протезированного клапана
Через 48–72 часов. Положительный результат посева крови, но отрицательные результаты ТТЭ или отрицательные результаты посева крови и ТТЭ	ТЭЭ	См. рисунок 2 и текст относительно начала терапии
Через 72–96 часов. Отрицательные результаты посевов крови	Два посева крови ежедневно на протяжении 2 дней <sup>c</sup> , СОЭ <sup>b</sup> , ревматоидный фактор, титр циркулирующих иммунных комплексов	СОЭ, титр циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидный фактор незначительно повышают ценность, если результаты посевов крови и данные эхокардиографии являются положительными. Могут способствовать установлению малого диагностического критерия
Дни с 5 по 10. Результаты посевов крови остаются отрицательными (антибиотики не назначались)	Серологическое тестирование и посев крови на специальные среды для выявления труднокультивируемых микроорганизмов. Получение материала из эмболов в периферическую артерию для гистологического исследования и молекулярного тестирования. Повторить ТЭЭ, если первичное обследование дало отрицательный результат	См. текст: Диагноз, Причинные микроорганизмы. Организуйте консультацию инфекциониста и посоветуйтесь с директором микробиологической лаборатории. Рассмотрите возможность эмпирической терапии (рис. 2, см. текст)
Любое время. Фокальные симптомы со стороны ЦНС или находки, свидетельствующие о локализованном событии	Компьютерная томография (с усилением). Если имеется доказательство кровоизлияния, но без эффекта образования, рассмотрите возможность выполнения МР ангиографии или формальной ангиографии. Если нет эффекта образования, рассмотрите возможность выполнения люмбальной пункции	Рассмотрите диагноз микотической аневризмы; при остром ИЭ, вызванном <i>S. aureus</i> , или новых фокальных симптомах без инфаркта рассмотрите возможность выполнения ангиографии
Боль в левом верхнем квадранте (с болью в левом плече или без нее)	Выполните визуализацию селезенки (и почки) относительно абсцесса или инфаркта	
Внутрисердечное осложнение: гемодинамическое ухудшение, подозрение на околоклапанную инфекцию	Электрокардиография, эхокардиография	Электрокардиографические изменения проводимости являются нечувствительным индикатором околоклапанного абсцесса. ТЭЭ — оптимальная методика визуализации

<sup>a</sup>Для пациентов, которые являются гемодинамически стабильными и имеют подострые проявления.

<sup>b</sup>ОАК — общий анализ крови; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

<sup>c</sup>Попросите, чтобы лаборатория проводила инкубацию образцов крови в течение 3 недель (укажите диагноз инфекционного эндокардита). ОГК — органы грудной клетки; МР — магнитно-резонансный; ИЭ — инфекционный эндокардит. (Адаптировано из источника 85.)

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

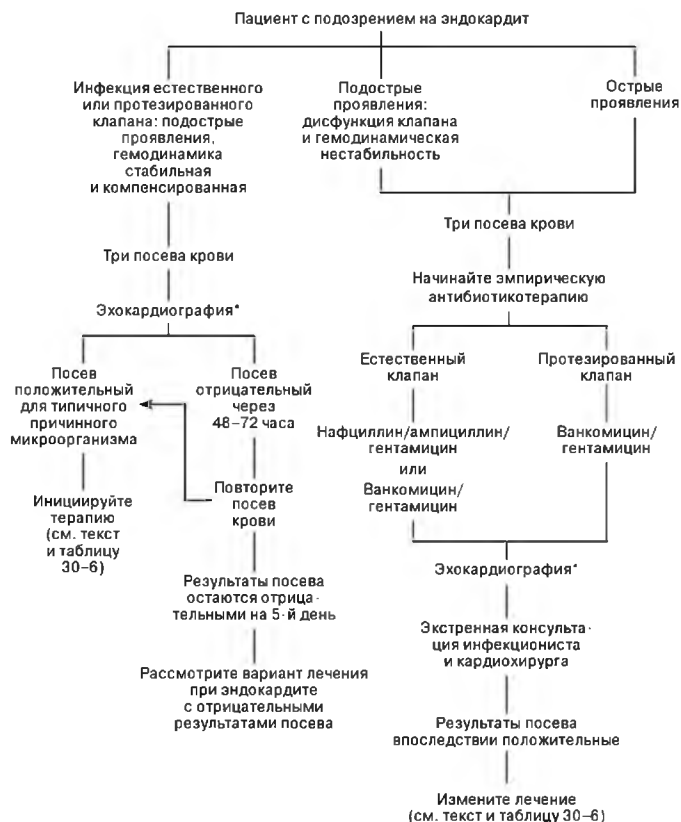
### Посев крови на гемокультуру

У пациентов с подозрением на эндокардит, не получавших антибиотики в последнее время, достаточно выполнить три посева образцов крови из различных мест венепункции и в различное время в течение 24 часов, независимо от повышения температуры тела, чтобы выделить причинный микроорганизм и доказать сохранение бактериемии, характерной для ИЭ (табл. 4, рис. 2). Если посев крови на гемокультуру остается отрицательным через 48–72 часа и подозревается наличие грибов или труднокультивируемых микроорганизмов, нужно выполнить дополнительные посевы крови на гемокультуру, возможно, с использованием специальных методик посева, таких как система конфигурации лизиса или бифазная система (19, 26). Когда рутинные первичные посевы крови на гемокультуру дают отрицательные результаты, микробиологическую лабораторию нужно предупредить о том, что есть подозрения на ИЭ. Лаборантов просят продолжить период инкубации образцов и, при необходимости, выполнить специальные субпосевы для изоляции необычных микроорганизмов (1, 19, 26). От 5 до 15% пациентов с клинически диагностированным ИЭ имеют отрицательный результат посева крови на гемокультуру (27). Применение накануне антибиотиков объясняют 35–50% случаев с отрицательными результатами посева крови. Остальные случаи являются следствием инфицирования микроорганизмами, привередливыми в отношении питательной среды для роста (19, 27). У гемодинамически стабильных пациентов с клинической картиной подострого ИЭ, получавших антибиотики в течение предыдущих 2 недель, эмпирическую антибиотикотерапию нужно отсрочить, оставляя время для дополнительных посевов крови без искажающих эффектов проводимой антибиотикотерапии (19). Маловероятно, что это промедление, позволяющее потенциально получить положительную культуру, вызовет появление осложнений, которых удалось бы избежать, не задерживая назначения лечения. Напротив, у пациентов с острыми проявлениями или с ухудшающейся гемодинамикой эмпирическую терапию нужно инициировать без промедления после выполнения первичных посевов крови на гемокультуру.

Если через 5 дней первичные посевы крови на гемокультуру остаются отрицательными (что не объясняется антибиотикотерапией), нужно рассмотреть возможность проведения серологических тестов для идентификации инфекций, вызванных патогенами, которые сложно или маловероятно высеять из крови (*Brucella*, *Bartonella*, *Legionella*, *S. burnetii* и некоторые грибы) (19, 26) (см. табл. 4, рис. 2). Если у этих пациентов были получены ткани клапанов или эмболизирующие вегетации, из этого материала нужно сделать посев и исследовать его с помощью специальных микроскопических методик. Кроме того, нужно попытаться идентифицировать микроорганизм с помощью полимеразной цепной реакции, позволяющей получить специфические микробные ДНК или 16S rPHK (1, 28).

### Эхокардиография

Эхокардиографическая оценка с использованием цветового картирования кровотока, непрерывно-волнового и импульсного доплеровского исследования позволяет анатомически подтвердить ИЭ, идентифицировать внутрисердечные осложнения, а также провести оценку функции сердца. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является неинвазивным методом и имеет специфичность 98% для определения вегетаций. Однако вегетации клинически или анатомически диагностированного ИЭ выявляются примерно в 65% случаев (10, 23). Разрешающие возможности ТТЭ огра-



**Рис. 2.** Начало лечения у пациентов с подозрением на инфекционный эндокардит. \*Вначале можно оценить, используя трансторакальный подход; однако для максимальной оценки требуется чреспищеводный доступ, и он важен у пациентов с протезированными клапанами.

ничиваются размером вегетаций ( $\leq 2$  мм в диаметре), а у 20% взрослых — конституцией, конфигурацией грудной клетки или заболеванием легких. Кроме этого, ТТЭ не является адекватным методом оценки протезированных клапанов (особенно в митральной позиции), а также для выявления околоклапанных абсцессов, перфораций створок или внутрисердечных фистул (21, 25, 29–31). Напротив, чреспищеводная эхокардиография (трансэзофагеальная эхокардиография — ТЭЭ), хотя и является инвазивным методом, совершенно безопасна в руках опытных специалистов. Это исследование позволяет выявить вегетации у более чем 90% пациентов с доказанным ЭЕК и у 82–94% пациентов с клинически диагностированным ИЭ (10, 23, 24). У пациентов с ЭПК чувствительность ТЭЭ для определения вегетаций составляет 74–96%, тогда как чувствительность ТТЭ — 13–36% (30, 31). Несомненно, ТЭЭ является оптимальной методикой для диагностики ЭПК и идентификации осложнений, влияющих на лечение (29–31). ТЭЭ является более чувствительным, чем ТТЭ

(78–87% по сравнению с 28%), методом выявления околоклапанных абсцессов, внутрисердечных фистул и субаортальной инвазивной инфекции без потери специфичности (21, 32). Несмотря на очень высокую чувствительность ТЭЭ для выявления аномалий, свидетельствующих о ЭЕК и ЭПК, у 6–18% пациентов определяются ложноотрицательные результаты (23, 24, 31). Частоту выявления ложноотрицательных исследований можно снизить (на 4–13%) посредством повторных процедур ТЭЭ и использования множественных плоскостей при исследовании (24, 25).

Предполагают, что все пациенты с определенным или возможным ИЭ по модифицированным критериям Дюка (клиническим и лабораторным) требуют лечения. В этом случае дополнительные данные ТЭЭ, по сравнению с ТТЭ, нечасто изменяют ведение пациентов с эндокардитом (33, 34). Например, среди 114 пациентов с подозрением на эндокардит, которых исследовали с применением как ТТЭ, так и ТЭЭ, у 22 пациентов ИЭ по данным ТТЭ был классифицирован как возможный, однако, базируясь на данных ТЭЭ, ИЭ был реклассифицирован как определенный. Лишь у двух пациентов, у которых диагноз был отвергнут методом ТТЭ, ИЭ, базируясь на данных ТЭЭ, был реклассифицирован как возможный, и им требовалось назначить лечение. Из 24 пациентов, у которых классификация была изменена, у 12 отмечали ЭПК, включая обоих, у которых диагноз был отвергнут на основании ТТЭ (34). У пациентов, имеющих низкий риск развития ЭЕК, для исключения диагноза эндокардита обычно достаточно получить отрицательные данные качественно проведенной ТТЭ (см. рис. 1) (19, 35). У пациентов со средним риском для исключения диагноза ИЭ может потребоваться ТЭЭ. Например, ТЭЭ требовалась для установления диагноза ИЭ у 9 из 16 пациентов, у которых эндокардит был вызван ассоциированной с катетером бактериемией *S. aureus* (36). Кроме этого, исследования, в которых анализировали принятие решений, позволяют сделать вывод, что ТЭЭ как первичное визуализационное исследование у этих пациентов эффективно с точки зрения соотношения стоимость/эффективность (35, 37). Но все же, если у пациента имеется высокий риск развития ИЭ, отрицательные данные ТЭЭ недостаточны для того, чтобы исключить диагноз, несмотря на клинические доказательства (19, 24). Катетеризация сердца, магнитно-резонансная томография сердца и сцинтиграфия с различными изотопами добавляют немного информации, по сравнению с эхокардиографией, при анатомической оценке ИЭ.

### **Другие исследования**

Часто в динамике проводят общий анализ крови с исследованием формулы крови, оценку уровня креатинина, функции печени, протромбинового времени, анализ мочи, а также рентгенографию органов грудной клетки и электрокардиограмму. Данные каждого из этих тестов могут иметь важное значение для лечения пациента (см. табл. 4). Скорость оседания эритроцитов, содержание С-реактивного протеина, количество циркулирующих иммунных комплексов, уровни иммуноглобулина или криоглобулина, а также ревматоидного фактора часто изменяются при подостром ИЭ. Однако эти показатели не имеют какой-либо существенной ценности, помимо данных обычного клинического наблюдения при оценке ответа на лечение. Они могут быть полезными при включении в малый критерий по схеме Дюка.

### **МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЭНДОКАРДИТ**

Хотя практически любой вид бактерии или гриба может вызвать ИЭ, на самом деле большинство случаев ИЭ связаны с относительно небольшим количеством видов бактерий (табл. 5). Основным микроорганизмом, вызывающим острый ЭЕК, является



**Таблица 5**  
**Микробиология инфекционного эндокардита при специфических клинических обстоятельствах**

Микроорганизм	Число случаев (%)							
	Эндокардит естественного клапана		Эндокардит протезированного клапана			Эндокардит у наркоманов		
	Приобретенный вне госпиталя n = 683	Нозокомиальный n = 82	Время начала после замены клапана	<2 мес. n = 144	2–12 мес. n = 31	>12 мес. n = 194	Правосторонний n = 346	Левосторонний n = 204
Стрептококки <sup>a</sup>	220 (32)	6 (7)	2 (1)	3 (9)	61 (31)	17 (5)	31 (15)	80 (12)
Пневмококки	8 (1)	–	–	–	–	–	–	–
Энтерококки	57 (8)	13 (16)	12 (8)	4 (12)	22 (11)	7 (2)	49 (24)	59 (9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	241 (35)	45 (55)	32 (22)	4 (12)	34 (18)	267 (77)	47 (23)	396 (57)
Коагулазонегативные стафилококки	29 (4)	8 (10)	47 (33)	11 (32)	22 (11)	–	–	–
Труднокультивируемые грамотрицательные кокко-бациллы (группа НАСЕК) <sup>b</sup>	22 (3)	–	–	–	11 (6)	–	–	–
Грамотрицательные бациллы	22 (3)	4 (5)	19 (13)	1 (3)	11 (6)	17 (5)	26 (13)	45 (7)
Грибы, виды <i>Candida</i>	5 (1)	3 (4)	12 (8)	4 (12)	3 (1)	–	25 (12)	26 (4)
Полимикробные/смешанные	41 (6)	1 (1)	4 (3)	2 (6)	9 (5)	28 (8)	20 (10)	48 (7)
Дифтероиды	–	–	9 (6)	–	5 (3)	–	–	1 (0,1)
Отрицательный результат посева	38 (5)	2 (2)	7 (5)	2 (6)	16 (8)	10 (3)	6 (3)	20 (3)

<sup>a</sup>Включает зеленящие стрептококки, *Streptococcus bovis*, другие стрептококки, но не группы A, виды *Abiotrophic* (стрептококки с различными питательными потребностями).

<sup>b</sup>Включает виды *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, виды *Eikenella* и *Kingella kingae*. (Адаптировано из источника 85.)

*S. Aureus*. Ведущие причины подострого ЭЕК — стрептококки, энтерококки, коагулазонегативные стафилококки и группа НАСЕК. Бета-гемолитические стрептококки, *S. pneumoniae* и *Staphylococcus lugdenensis*, коагулазонегативный вид стафилококка, ассоциируются с деструкцией клапана и острыми проявлениями заболевания. Нозокомиальный ЭЕК возникает как осложнение бактериемии, ассоциирующейся с внутрисосудистыми приспособлениями и манипуляциями на мочеполовом тракте. Прежде всего его вызывают стафилококки и энтерококки. В недавней серии ИЭ, вызванных *S. aureus*, от 35 до 46% пациентов имели нозокомиальную инфекцию (38, 39).

Пациентов с ЭПК разделяют на три группы: пациенты с инфекцией, развивающейся из периоперативных событий, у которых начался ИЭ проводится на первые 60 дней после операции (ранний ИЭ); пациенты, у которых ИЭ развивается через 1 год или позже после операции и причиной заболевания наиболее вероятно является внегоспитальная транзитная бактериемия (поздний ИЭ); и пациенты, у которых ЭПК развивается в период от 2 до 12 месяцев после протезирования клапана. Причинами раннего ЭПК в основном являются коагулазонегативные стафилококки, *S. aureus*, грамотрицательные бациллы и грибы (прежде всего виды *Candida*). Частота выявления микроорганизмов, вызывающих поздний ЭПК, подобна частоте, выявляемой при внегоспитальном ЭЕК, кроме повышенной частоты выявления коагулазонегативных стафилококков. Коагулазонегативные стафилококки, вызвавшие ЭПК в пределах 12 месяцев после протезирования клапана, это преимущественно *Staphylococcus epidermidis*, и 85% из них являются метициллинрезистентными. В то же время, 50% коагулазонегативных стафилококков, вызвавших ЭПК через 1 год или позже после операции, являются неэпидермальными видами, и лишь 30% резистентны к метициллину (4).

У инъекционных наркоманов возбудителем ИЭ более чем в 50% случаев, а также в 70% случаев ИЭ трикуспидального клапана является *S. aureus* (см. табл. 5). Стрептококки и энтерококки инфицируют у этих пациентов клапаны левых камер сердца, если они до этого были патологически изменены. Среди наркоманов с возрастающей частотой выявляется ИЭ, вызванный грамотрицательными бациллами, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибами. У наркоманов с ИЭ иногда выявляют необычные микроорганизмы, такие как *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Bacillus cereus* и полимикробные инфекции, очевидно связанные с инъекцией загрязненных материалов. Инфекционный эндокардит у пациентов, имевших до этого ВИЧ-инфекцию, возникает прежде всего среди инъекционных наркоманов; его микробиология очень подобна микробиологии ИЭ, встречающегося в целом в популяции наркоманов (40).

ИЭ могут также вызывать многие необычные и труднокультивируемые микроорганизмы (26). Некоторые вызывают ИЭ в уникальных эпидемиологических условиях, например *C. Burnetii* в Европе, *Brucella* на Среднем Востоке и в Средиземноморском бассейне; другие ассоциируются с уникальными клиническими ситуациями, например *Legionella* и *Mycobacterium chelonae*, а также *Mycoplasma hominis* на протезированных клапанах; некоторые, очевидно, являются спорадическими событиями. Все чаще возникновение ИЭ связывают с видами *Bartonella*, зачастую — при получении отрицательных результатов посева крови. В целом, они могут быть причиной до 3% всех случаев ИЭ (41). Причиной очень вялопротекающего, афебрильного ИЭ считается *T. whipplei* (5).

## АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Для оптимального лечения необходима антимикробная терапия, способная не только ингибировать рост микроорганизмов, вызвавших ИЭ, но и уничтожить их.

Рекомендованные виды лечения базируются на четком определении чувствительности этиологического агента в комбинации с предыдущим клиническим опытом относительно этих видов микроорганизмов. Однако их нужно корректировать в зависимости от обстоятельств, уникальных для пациента, таких как аллергия, дисфункция конечных органов, взаимодействие с другими необходимыми препаратами, а также учитывая другие возможные риски возникновения нежелательных событий. Поэтому критически важно идентифицировать причинный микроорганизм (см. Диагностические тесты, Посев крови). Нужно очень внимательно обдумать, какое влияние будет иметь начало эмпирической антимикробной терапии сразу после забора образцов крови на посев (см. рис. 2). У пациентов с острым эндокардитом или при выраженном нарушении гемодинамики, с необходимостью экстренного выполнения хирургической замены клапана, быстрая инициация терапии предупреждает последующее повреждение структур сердца или снижает риск рецидива инфекции после протезирования клапана. Однако среди гемодинамически стабильных пациентов с подострым ИЭ, особенно если антибиотики уже назначались в течение предыдущих 2 недель, терапию нужно отсрочить на 2–5 дней, пока ожидаются результаты посева крови. Если результаты посева первичных образцов крови отрицательные, посев образцов крови нужно повторить (см. табл. 4, рис. 2).

### **Схемы лечения, специфические для отдельных микроорганизмов**

Комитеты экспертов разработали схемы лечения ИЭ, вызванного чаще всего встречающимися причинными микроорганизмами (табл. 6) (1, 42). Схемы лечения ИЭ, вовлекающего естественные и протезированные клапаны, обычно сходны по качеству (за исключением стафилококковой инфекции). Однако лечение ЭПК проводится на несколько недель дольше, чем лечение ЭЕК. Обычно нужно избегать нарушений рекомендованных доз, длительности и способа введения препаратов, кроме случаев, когда это поддерживается медицинской литературой и требуется вследствие нежелательных побочных эффектов.

### **СТРЕПТОКОККОВЫЙ ИЭ**

Большинство типов *Streptococcus viridans* и *Streptococcus bovis*, вызывающих ИЭ, чувствительны к пенициллину (минимальная ингибирующая концентрация [МИК]  $\leq 0,1$  мкг/мл). ИЭ, вызванный этими микроорганизмами, можно лечить с помощью любой рекомендованной схемы (см. табл. 6, 1A–E). ИЭ, вызванный нутриционно дефицитными стрептококками (в настоящее время они относятся к генерическому виду *Abiotrophia*), ЭПК или осложненный стрептококковый ЭЕК не должны лечиться с использованием 2-недельной схемы (см. табл. 6, 1C). У пациентов с анамнезом аллергии на пенициллин, не вызывающей уртикарию или подобные анафилактики симптомы (аллергия немедленного типа), можно использовать схему на основе цефтриаксона (см. табл. 6, 1D). У пациентов, имевших в анамнезе аллергическую реакцию немедленного типа на пенициллин или цефалоспорин, рекомендуется лечение на основе ванкомицина (см. табл. 6, 1E). У пациентов с нормальной функцией почек неосложненный ЭЕК, вызванный пенициллин-чувствительным *Streptococcus viridans*, можно эффективно лечить с помощью 2-недельной схемы. Используются цефтриаксон в дозе 2 грамма внутривенно и аминогликозид (нетилмицин 4 мг/кг/сутки или гентамицин 3 мг/кг/сутки), причем каждый препарат вводится в одной суточной дозе (43, 44). Поскольку опыт использования короткого курса лечения аминогликозидами в однократных суточных дозах очень ограничен, этот подход не был

**Таблица 6**  
**Рекомендованная терапия инфекционного эндокардита, вызванного специфическими микроорганизмами**

Инфицирующий микроорганизм	Антибиотик	Доза и путь введения <sup>а</sup>	Продолжительность (нед.)	Комментарии
1. Пенициллин-чувствительные зеленящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i> и другие стрептококки, МИК пенициллина $\leq 0,1$ мкг/мл	А. Пенициллин G	12–18 млн ед. в сутки в/в, в разделенных дозах каждые 4 часа	4	
	В. Пенициллин G плюс гентамицин	12–18 млн ед. в сутки в/в, в разделенных дозах каждые 4 часа 1 мг/кг в/м или в/в каждые 8 часов	4 2	Избегайте схем лечения с аминогликозидами при повышенном риске нефротоксичности или ототоксичности
	С. Пенициллин G плюс гентамицин	Те же дозы, что отмечены выше	2	См. текст
	D. Цефтриаксон	2 грамма в/в или в/м в сутки в одной дозе	4	Может использоваться у пациентов с аллергией на пенициллин замедленного типа; внутримышечное введение цефтриаксона болезненно
	E. Ванкомицин <sup>б</sup>	30 мг/кг в сутки в/в в разделенных дозах каждые 12 часов	4	Используйте у пациентов с аллергией немедленного типа или тяжелой аллергией на пенициллин, а также при аллергии на цефалоспорины. Проводите инфузию доз в течение часа, чтобы избежать реакции высвобождения гистамина (синдром красного человека)
2. Относительно резистентные к пенициллину стрептококки. МИК пенициллина от 0,2 до 0,5 мкг/мл	А. Пенициллин G плюс гентамицин	18–24 млн ед. в сутки в/в, в разделенных дозах каждые 4 часа 1 мг/кг в/м или в/в каждые 8 часов	4 2	
	В. Пенициллин G и гентамицин	См. схемы, рекомендованные для энтерококкового эндокардита	4	Предпочтительная схема для стрептококков с различными питательными потребностями (требующих пиридоксаль или цистеин)
МИК пенициллина $>0,5$ мкг/мл				
3. Энтерококки (требуется оценка <i>in vitro</i> относительно МИК для пенициллина и ванкомицина, продукции $\beta$ -лактамазы и резистентности высокого уровня к гентамицину и стрептомицину)	А. Пенициллин G плюс гентамицин	18–30 млн ед. в сутки в/в, в разделенных дозах каждые 4 часа 1–1,5 мг/кг в/в каждые 8 часов	4–6	См. текст относительно использования стрептомицина вместо гентамицина в этих схемах. Терапию в течение 4 недель рекомендуют пациентам с более коротким анамнезом заболевания ( $<3$ мес.), которые быстро реагируют на лечение

Таблица 6 (продолжение)

Инфицирующий микроорганизм	Антибиотик	Доза и путь введения <sup>a</sup>	Продолжительность (нед.)	Комментарии
4. Стафилококки, инфицирующие естественные клапаны (предполагайте резистентность к пенициллину) Метициллин-чувствительные	В. Ампициллин плюс гентамицин	12 грамм в/в в сутки в разделенных дозах каждые 4 часа. Та же доза, что отмечена выше	4–6  4–6	
	С. Ванкомицин <sup>b</sup> плюс гентамицин	30 мг/кг в сутки в/в в разделенных дозах каждые 12 часов Та же доза, что отмечена выше	4–6  4–6	Используйте у пациентов с аллергией на пенициллин; не используйте цефалоспорины
	А. Нафциллин или оксациллин плюс оптимально добавление гентамицина	12 грамм в сутки в/в в разделенных дозах каждые 4 часа 1 мг/кг в/в каждые 8 часов	6  3–5 дней	Если штаммы не продуцируют β-лактамазу, вместо нафциллина, оксациллина или цефазолина можно использовать пенициллин 18–24 млн ед. в день в разделенных дозах каждые 4 часа
	В. Цефазолин плюс гентамицин (добавление последнего необязательно)	2 грамма в/в каждые 8 часов  Та же доза, что отмечена выше	6  3–5 дней	Может использоваться другой цефалоспорин первого поколения в эквивалентных дозах
	С. Ванкомицин <sup>b</sup>	30 мг/кг в/в в разделенных дозах каждые 12 часов	6	Используйте у пациентов с аллергией на пенициллин немедленного типа
	5. Стафилококки, инфицирующие естественные клапаны Метициллин-резистентные	А. Ванкомицин <sup>b</sup>	30 мг/кг в/в в разделенных дозах каждые 12 часов	6
6. Стафилококки, инфицирующие протезированные клапаны, метициллин-чувствительные (предполагайте резистентность к пенициллину)	А. Нафциллин или оксациллин плюс гентамицин плюс рифампин <sup>c</sup>	12 грамм в сутки в/в в разделенных дозах каждые 4 часа 1 мг/кг в/в или в/м каждые 8 часов 300 мг per os каждые 8 часов	6  2  6	У пациентов с аллергией на пенициллин можно использовать цефалоспорин первого поколения генерации или ванкомицин. Используйте гентамицин на протяжении первых 2 недель терапии. См. текст относительно альтернатив гентамицину. У пациентов с аллергией на пенициллин немедленного типа используйте режим 7

Таблица 6 (окончание)

Инфицирующий микроорганизм	Антибиотик	Доза и путь введения <sup>а</sup>	Продолжительность (нед.)	Комментарии
7. Стафилококки, инфицирующие протезированные клапаны, метициллин-резистентные	А. Ванкомицин <sup>б</sup>	30 мг/кг в сутки в/в в разделенных дозах каждые 12 часов	6	Используйте гентамицин на протяжении первых 2 недель терапии. См. текст относительно альтернатив гентамицину. Не заменяйте ванкомицин на цефалоспорины или имипенем
	плюс гентамицин	1 мг/кг в/в или в/м каждые 8 часов	2	
	плюс рифампин <sup>с</sup>	300 мг per os каждые 8 часов	6	
8. Микроорганизмы НАСЕК <sup>д</sup>	А. Цефтриаксон	2 грамма в/в или в/м в сутки в одной дозе	4	Может использоваться цефотаксим или другой цефалоспорины третьего поколения в сравнимых дозах Протестируйте микроорганизм относительно продукции бета-лактамазы. Не используйте эту схему, если продуцируется бета-лактамаза.
	В. Ампициллин	12 грамм в сутки в/в в разделенных дозах каждые 4 часа	4	
	плюс гентамицин	1 мг/кг в/в или в/м каждые 8 часов	4	

<sup>а</sup>Рекомендованные дозы представлены для взрослых с нормальной функцией почек и печени. Дозы гентамицина, стрептомицина и ванкомицина нужно корректировать у пациентов с дисфункцией почек. Для расчета доз используйте идеальную массу тела (мужчины = 50 кг + 0,9 кг на каждый см роста выше 153 см; женщины = 45,5 кг + 0,9 кг на каждый см роста выше 153 см).

<sup>б</sup>Пиковые уровни, полученные через 1 час после завершения инфузии, должны составлять 30–45 мкг/мл.

<sup>с</sup>Рифампин увеличивает дозу варфарина или дикумарола, необходимую для эффективной антикоагуляции.

<sup>д</sup>Микроорганизмами НАСЕК являются *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*. (Из ссылки 86.)

МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

включен в рекомендации. Для лечения ЭПК, вызванного пенициллин-чувствительными стрептококками, предлагается комбинированная терапия пенициллином или цефтриаксоном в течение 6 недель плюс гентамицин (1 мг/кг идеального веса тела каждые 8 часов) в течение первых 2 недель.

Эндокардит, вызванный стрептококками, относительно резистентными к пенициллину (МИК  $\geq 0,2$  мкг/мл, но  $< 0,5$  мкг/мл), и ИЭ, вызванный стрептококками группы В (*S. agalactiae*), лечат с использованием комбинированной терапии (см. табл. 6, 2А). Если эти пациенты имели в анамнезе аллергическую реакцию немедленного типа на  $\beta$ -лактамы, рекомендуется терапия ванкомицином (см. табл. 6, 1Е). В то же время, для пациентов с менее выраженной аллергической реакцией на пенициллин последний можно заменить цефтриаксоном. ИЭ, вызванный еще более резистентными стрептококками (МИК для пенициллина  $> 0,5$  мкг/мл), лечат с помощью схемы, используемой для энтерококкового ИЭ (см. табл. 6, 3А). ИЭ, вызванный стрептококками с повышенной питательной потребностью (виды *Abiotrophia*), лечат пенициллином в комбинации с гентамицином или стрептомицином (см. табл. 6, 3А или В) или самим ванкомицином в течение 6 недель.

### ЭНТЕРОКОККОВЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Энтерококки ингибируются, но не уничтожаются пенициллином, ампициллином или ванкомицином. Они резистентны к цефалоспорином и антистафилококковым, резистентным к пенициллиназе пенициллинам, например нафциллину, оксациллину или флоксациллину. Оптимальная antimicrobial терапия при энтерококковом ИЭ требует бактерицидного синергического взаимодействия между антибиотиком, активным против бактериальной стенки (пенициллин, ампициллин, ванкомицин или тейкопланин [в США отсутствует]), который в клинически достижимых концентрациях ингибирует микроорганизм, и аминогликозидом (гентамицин или стрептомицин), против которых микроорганизм не имеет резистентности высокого уровня (45). Если высокие концентрации стрептомицина (2000 мкг/мл) или гентамицина (от 500 до 2000 мкг/мл) не способны ингибировать рост энтерококков, то есть имеется резистентность высокого уровня, аминогликозиды не способны оказать летального для бактерий эффекта или способствовать бактерицидному синергизму. Резистентность высокого уровня к гентамицину предсказывает неэффективность канамицина, амикацина, тобрамицина, а также нетилмицина. Кроме того, способность аминогликозидов, других, нежели стрептомицин или гентамицин, содействовать синергическому эффекту даже против микроорганизмов, не имеющих высокой резистентности к гентамицину, предсказать невозможно, поэтому они не должны использоваться для лечения энтерококкового ИЭ.

Каждая из стандартных схем, рекомендованных для лечения энтерококкового ИЭ, комбинирует активный против бактериальной стенки препарат и гентамицин. Ожидается, что будет достигнут синергический бактерицидный эффект (см. табл. 6, 3А–С). Если причинный энтерококк не выявляет резистентности высокого уровня к стрептомицину, то этот аминогликозид (9,5 мг/кг идеальной массы тела, назначаемые внутримышечно или внутривенно каждые 12 часов, чтобы достичь пиковых концентраций в сыворотке 20 мкг/мл) можно использовать вместо гентамицина. Если в анамнезе имеется аллергическая реакция на пенициллин, пациента с энтерококковым ИЭ нужно лечить ванкомицином и аминогликозидом (см. табл. 6, 3С) или провести десенсибилизацию и после этого назначить схему лечения на основе пенициллина или ампициллина (табл. 6, 3А или В). Цефалоспорины в этой ситуации не эффективны. Аминогликозиды не назначаются в единственной

**Таблица 7**  
**Схемы для выбора лечения при энтерококковом эндокардите, вызванном штаммами, резистентными к компонентам стандартных схем**

- 
- I. Чтобы достичь бактерицидного синергического действия, идеальная терапия должна включать препарат, активный против бактериальной стенки, и эффективный аминогликозид (стрептомицин или гентамицин)
  - II. Антимикробные препараты, активные против бактериальной стенки
    - A. Определите МИК для ампициллина и ванкомицина; тест на продукцию β-лактамазы (тест с нитроцефином)
    - B. Если штамм чувствителен к ампициллину и ванкомицину, используйте ампициллин
    - C. Если резистентный к ампициллину (МИК ≥ 16 мкг/мл), используйте ванкомицин
    - D. Если продуцирует β-лактамазу, используйте ванкомицин или рассмотрите вариант использования ампициллина-сульбактама
    - E. Если резистентный к ампициллину и резистентный к ванкомицину (МИК ≥ 16 мкг/мл), рассмотрите вариант использования тейкоплагина<sup>a</sup>
    - F. Если резистентный к ампициллину, а также высокорезистентный к ванкомицину и тейкоплагину (МИК ≥ 256 мкг/мл), см. IV.
  - III. Аминогликозиды должны использоваться с антимикробными препаратами, активными против бактериальной стенки
    - A. Тест на резистентность высокого уровня к стрептомицину (рост в среде с 2000 мкг/мл) и гентамицину (рост в среде с 500–2000 мкг/мл)
    - B. Если нет резистентности высокого уровня, используйте гентамицин; при резистентности высокого уровня к гентамицину, в отсутствие резистентности высокого уровня к стрептомицину, используйте стрептомицин
    - C. Если имеется резистентность высокого уровня к гентамицину и стрептомицину, не используйте терапию аминогликозидом; используйте продолжительную терапию антимикробным препаратом, активным против бактериальной стенки (8–12 недель) (см. II, B–E)
  - IV. Альтернативные схемы и подходы
    - A. Лечение хлорамфениколом, тетрациклинами, фторхинолонами, рифампином или триметоприм-сульфаметоксазолом имеет сомнительную эффективность
    - B. Ограниченный опыт позволяет предположить возможную эффективность линезолида или даптомицина
    - C. Рассмотрите вариант терапии квинуприсином/дальфоприсином при ИЭ, вызванном чувствительным *E. Faecium*
    - D. Рассмотрите вариант хирургического вмешательства во время супрессивной терапии антимикробным препаратом, активным против бактериальной стенки (II), или использование альтернативной схемы (IV B,C)
- 

<sup>a</sup>Не одобрено FDA для использования в США. МИК — минимальная ингибирующая концентрация; ИЭ — инфекционный эндокардит.

суточной дозе. Бактериологического излечения можно достичь у 85% пациентов с энтерококковым ЭЕК или ЭПК, которые получают лечение синергической комбинацией антибиотиков.

Энтерококки становятся все более резистентными. Те схемы лечения, которые раньше были предсказуемо эффективными, в настоящее время требуют внимательной оценки. Чтобы спланировать эффективную схему лечения, энтерококки должны быть протестированы относительно чувствительности к ампициллину и ванкомицину, продукции ими β-лактамазы и резистентности высокого уровня к гентамицину и стрептомицину. При наличии этой информации можно спланировать синергическую бактерицидную схему, если возможно, или рассмотреть возможность применения альтернативного лечения одним небактерицидным препаратом (табл. 7). Лечение аминогликозидом не будут эффективными, если невозможно повлиять на синергический эффект, то есть имеется резистентность высокого уровня как к стрептомицину, так и гентамицину, или лечение не включает антибиотик, активный против бактериальной стенки. Такое лечение не приносит пользы и может вызвать существенный токсический эффект.

Длительное назначение аминогликозидов, рекомендованное для лечения энтерококкового ИЭ, часто ассоциируется с нефротоксичностью или отовестибулярной





остаются в значительной степени чувствительными к ванкомицину. ИЭ, вызванный стафилококком, чувствительным к пенициллину, можно эффективно лечить этим препаратом. Однако такие штаммы встречаются редко. Поэтому схемы, рекомендованные для лечения стафилококкового ИЭ, определяются чувствительностью или резистентностью к метициллину (пенициллины, резистентные к пенициллиназе), вовлеченными в процесс клапанами, а также инфекцией протезированного клапана (см. табл. 6, 4А–С, 5–7, рис. 3). То, являются ли штаммы коагулазопозитивными (*S. aureus*) или негативными, не влияет на выбор антимикробного препарата, за исключением данных о чувствительности.

Метициллин-чувствительную стафилококковую инфекцию естественного аортального или митрального клапана нужно лечить с использованием парентерального, резистентного к пенициллиназе пенициллина, например нафциллина или оксациллина, в сочетании с гентамицином в течение первых 3–5 дней лечения (см. табл. 6, 6А). Добавление гентамицина имеет целью достичь более быстрого контроля инфекции через синергическое взаимодействие комбинированной терапии. Более длительный курс гентамицина не рекомендуется, так как увеличивает риск развития нефротоксичности. Комбинированная терапия снизила продолжительность бактериемии у этих пациентов, но не снизила показатели смертности. Пациентов, имеющих в анамнезе аллергию на пенициллин, можно лечить цефазолином или ванкомицином, в зависимости от природы аллергической реакции (см. табл. 6, 6В–С). Инфекцию, вызванную метициллин-резистентными стафилококками, нужно лечить ванкомицином (см. табл. 6, 6С). Обычно рифампицин не используется для лечения ЭЕК, вызванного стафилококками.

Изолированный эндокардит трикуспидального клапана, вызванный метициллин-чувствительным *S. aureus* и не осложненный околоклапанным распространением или метастатической экстракардиальной фокальной инфекцией, зачастую можно лечить резистентным к пенициллиназе пенициллином в сочетании с гентамицином (1 мг/кг идеальной массы тела каждые 8 часов). Эти препараты назначаются лишь на протяжении 2 недель (47). У большей части пациентов отмечается длительная лихорадка. При этом требуются более продолжительные курсы лечения. Ванкомицин не является подходящей заменой резистентному к пенициллиназе пенициллину в этой схеме кратковременного лечения. Она эффективно исключает пациентов с выраженной аллергией к пенициллину, а также инфицированных метициллин-резистентным *S. aureus*.

Для лечения стафилококкового ЭПК рекомендуют многокомпонентную схему лечения, назначаемую в течение 6–8 недель (см. табл. 6, 6А, 7А) (4). Важным компонентом оптимальной терапии является рифампин. Он имеет уникальную способность убивать стафилококки, прилипшие к инородным материалам или не подвергающиеся репликации. Однако в этих условиях часто возникает резистентность к рифампину, даже когда его назначают в комбинации с  $\beta$ -лактамым антибиотиком или ванкомицином. Чтобы предупредить возникновение резистентности к рифампину, в первые 2 недели лечения включают третий антибиотик, предпочтительно гентамицин, если стафилококк является чувствительным к достигаемым концентрациям в сыворотке. Если стафилококк резистентный к гентамицину, нужно использовать другой аминогликозид или фторхинолон, к которым чувствителен микроорганизм (4). Лечение стафилококкового ЭПК нужно начинать с резистентного к пенициллиназе пенициллина или ванкомицина в комбинации с гентамицином. Рифампин добавляют лишь после подтверждения чувствительности стафилококка к гентамицину или после начала применения эффективной альтернативы гентамицину.

## ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ МИКРООРГАНИЗМАМИ ГРУППЫ НАСЕК

В некоторых изолированных образцах подтверждено образование  $\beta$ -лактамазы, вызывающей резистентность к ампициллину. При лечении рекомендуется использовать цефалоспорины третьего поколения, к которым микроорганизмы НАСЕК очень чувствительны (см. табл. 6, 8А).

## ДРУГИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЭНДОКАРДИТ

Ограниченный клинический опыт при других возбудителях ИЭ не позволяет выработать согласованные терапевтические рекомендации (26). ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, возникает нечасто, но является крайне деструктивным и часто требует хирургического вмешательства с целью коррекции клапанной дисфункции. Показатели смертности часто превышают 35%. Поскольку среди пневмококков все чаще возникает резистентность к пенициллину, рекомендуют начинать терапию с цефтриаксона в сочетании с ванкомицином (см. табл. 6, 1D и E). Если для пневмококков МИК к пенициллину или цефтриаксону составляет  $\leq 1,0$  мкг/мл, то можно использовать любой из этих антимикробных препаратов; если МИК составляет  $\geq 2,0$  мкг/мл, советуют проводить лечение ванкомицином. Если пневмококковый ИЭ осложняется сопутствующим менингитом, лечение нужно корригировать, в зависимости от чувствительности изолированного образца, чтобы обеспечить эффективную концентрацию антибиотика в спинномозговой жидкости (48). Для начального лечения при ИЭ, вызванном *Streptococcus pyogenes* (группа А), рекомендуют пенициллин, а у пациентов с аллергией к нему — цефтриаксон (42).

Предпочтительным лечением при ИЭ, вызванном *P. aeruginosa*, является комбинация антипсевдомонального пенициллина (тикарциллин или пиперациллин) и высоких доз тобрамицина (суточная доза 8 мг/кг идеальной массы тела; препарат вводят каждые 8 часов, чтобы достичь пиковой концентрации в сыворотке 15 мкг/мл). Пациенты с этой формой эндокардита часто испытывают внутрисердечные осложнения, имеют постоянную инфекцию и для них требуется протезирование клапана. Лечение ИЭ, вызванного *Enterobacteriaceae*, должно базироваться на сообщенном опыте для этого специфического вида бактерий. Лечение зачастую включает цефалоспорин третьего поколения или карбапенем (имипенем или меропенем) и аминогликозид.

Коринобактерийный ИЭ, вовлекающий протезированные или естественные клапаны, может быть вызван разнообразными видами, включая *Corynebacterium jeikeium* и нетоксигенную *Corynebacterium diphtheriae*. Обычно коринебактерии чувствительны к пенициллину, аминогликозидам и ванкомицину. Чувствительные к аминогликозидам штаммы устраняются вследствие синергического действия этих препаратов в комбинации с пенициллином. Коринобактерийный ИЭ обычно лечат пенициллином и аминогликозидом или ванкомицином (49).

Оптимальная антибиотикотерапия при ИЭ, вызванном *Bartonella*, не разработана. Аминогликозиды обладают бактерицидной активностью против *Bartonella*. Поскольку часто терапию начинают при ИЭ с явно отрицательными результатами посева крови, схемы лечения включают аминогликозид на протяжении двух или трех недель, зачастую — в комбинации с  $\beta$ -лактамым антибиотиком. Они обеспечивали более высокие показатели излечения, чем схемы лечения, не содержащие аминогликозид (50). Многие пациенты подвергались протезированию клапанов. Некоторые авторы также предлагают использовать фторхинолон в течение нескольких месяцев. Клинические исходы были хуже у пациентов, которых лечили доксициклином без аминогликозида (50).

Лечение ИЭ, вызванного *S. burnetii*, доксициклином и фторхинолоном в течение периода времени от 4 лет и до бесконечности, при необходимости — с хирургической

заменой клапана позволяет достичь показателей выживания более 90% (51). Возможно менее продолжительное (от 18 месяцев до 4 лет) лечение пероральным доксициклином 100 мг два раза в день и гидроксихлорохином 200 мг три раза в день (с последующей коррекцией дозы до 150–800 мг в день для поддержания концентрации в сыворотке 0,8–1,2 мкг/мл). Оно так же эффективно, как применение доксициклина в сочетании с хинолоном (51). Последствием обеих схем лечения является фоточувствительность и потенциальная фототоксичность. У пациентов с острой лихорадкой Q, имеющих патологию клапанов, особенно протезированных, отмечают высокий риск возникновения эндокардита. Его можно предупредить, если лечить острую лихорадку Q доксициклином и гидроксихлорохином в течение 1–15 месяцев (52).

При лечении грибкового эндокардита препаратом выбора остается амфотерицин В, вероятно, в липосомной форме. Его часто комбинируют с флюцитозином. Большинство случаев вызваны видами *Candida*, с частым вовлечением протезированных клапанов сердца (53). Из ограниченного опыта можно предположить, что после первичного лечения кандидозного ИЭ указанными препаратами лечение нужно продолжать длительно, вероятно, пожизненно, посредством перорального применения флуконазола или альтернативного триазольного препарата (53).

### **ЭНДОКАРДИТ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ПОСЕВА КРОВИ**

При отсутствии клинической или эпидемиологической информации, позволяющей предположить специфическую причину, ЭЕК с отрицательными результатами посева крови лечат цефтриаксоном (или ампициллином) в комбинации с аминогликозидом. ЭПК с отрицательными результатами посева крови лечат по этой же схеме в сочетании с ванкомицином. Данные рекомендации частично основываются на малой вероятности отрицательных результатов посева крови в отсутствие антимикробной терапии в случае ИЭ, вызванного энтерококками или *S. aureus*, когда поиск труднокультивируемых микроорганизмов проведен посредством серологических тестов.

### **Мониторинг антимикробной терапии**

Клинический и лабораторный мониторинг важен для оценки реакции на терапию и быстрого выявления осложнений самого ИЭ или терапии, а также своевременной ревизии лечения для достижения оптимальных клинических исходов. Сохранение лихорадки более 7–10 дней от начала предположительно эффективной терапии может свидетельствовать о неэффективности лечения, околоклапанной инфекции или экстракардиальной фокальной инфекции. Рецидив раньше миновавшей лихорадки позволяет предположить наличие системных эмболий, сопутствующих процессов или процессов, непрямо связанных с ИЭ (ассоциированная с катетером инфекция, тромбоз глубоких вен и т. д.), либо медикаментозной лихорадки. Последняя особенно вероятна при ее возобновлении на третьей-четвертой неделе применения β-лактама антибиотика (54, 55). Определение бактерицидного титра — наибольшего разведения сыворотки пациента, при котором гибнут 99,9% стандартного инокуляма инфицирующего микроорганизма, больше не рекомендуют, если пациент получает лечение в соответствии с согласованными рекомендациями. Сывороточные концентрации ванкомицина и аминогликозида нужно мониторировать, чтобы обеспечить соответствующее дозирование. Регулярно нужно проводить контроль функции почек и печени, а также показателей общего анализа крови, если лечение может отрицательно повлиять на эти сферы. Повторные посевы крови выполняют

в случае постоянной лихорадки или ее рецидива, чтобы документировать излечение через 2–8 недель после завершения терапии, а также, чтобы оценить случаи рецидива заболевания, если лихорадка возобновляется в период со второго по третий месяц после завершения лечения. Если подозреваются внутрисердечные или фокальные внесердечные осложнения, нужно выполнять или повторять электрокардиографию, эхокардиографию или специальные радиологические визуализационные исследования (см. табл. 4).

### **Антимикробная терапия в амбулаторных условиях**

Пациенты, у которых есть ответ на антимикробную терапию и исчезла лихорадка, нет симптомов или признаков угрожающих внутрисердечных или внесердечных осложнений, которые полностью привержены лечению, при условии стабильной и соответствующей продолжению лечения в обстановке дома, а также возможности тщательного наблюдения в динамике, могут рассматриваться кандидатами для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Большинство осложненный ИЭ возникают в течение первых двух недель лечения. Поэтому в этот период большинство пациентов с ИЭ и особенно таковые с повышенным риском развития осложнений (например, с острым эндокардитом, эндокардитом, вызванным *S. aureus*, ЭПК) должны проходить лечение в условиях ежедневного врачебного контроля (обычно в стационаре) (56). После этого их можно безопасно рассматривать как кандидатов для продолжения терапии в амбулаторных условиях. Перед началом лечения в амбулаторных условиях пациентов нужно в полном объеме проинформировать о потенциальных осложнениях ИЭ и проинструктировать относительно безотлагательного обращения к врачу при возникновении осложнений или непредвиденных симптомов. Хотя лечение в амбулаторных условиях может снизить его стоимость, перевод лечения в амбулаторные условия не должен ослабить антимикробную терапию или повлиять на возможность проведения клинического и лабораторного контроля.

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Хотя смертность, которая ассоциируется с ИЭ, можно частично объяснить возростом пациентов и сопутствующими заболеваниями, этому также существенно способствуют внутрисердечные осложнения и осложнения со стороны центральной нервной системы. В исследовании с участием 513 пациентов с левосторонним осложненным ИЭ, в котором общая смертность составляла 26%, многофакторный анализ показал, что на смертность через 6 месяцев существенно влияли 7 параметров. Основываясь на силе этой ассоциации, каждому параметру присвоили взвешенный балл: балл сопутствующих состояний по Чарлзону —  $\geq 2,3$  балла; умеренная или тяжелая застойная сердечная недостаточность — 3 балла; изменения ментального статуса — 4 балла; инфекция *S. aureus* — 6 баллов; нестрептококковая инфекция, кроме *S. Aureus*, — 8 баллов; лишь медикаментозное лечение — 5 баллов. Хирургическое вмешательство ассоциировалось со снижением смертности (соотношение шансов 0,35; 95% ДИ 0,23–0,54). Смертность можно было предсказать, используя общий балл, ассоциированный с указанными параметрами:  $\leq 6$  баллов — от 5 до 7%; 7–11 баллов — от 15 до 19%; 12–16 баллов — 32%;  $> 15$  баллов — 59–69% (57). Как можно предположить из этого конкретного исследования и из других опубликованных данных, некоторые угрожающие жизни внутрисердечные осложнения, а также ситуации, когда антимикробная терапия оказывается неэффективной, можно эффективно лечить хирургическим путем и, таким образом,

**Таблица 8**  
**Клинические обстоятельства, свидетельствующие о необходимости**  
**кардиохирургического вмешательства у пациентов с эндокардитом**

<b>Показания<sup>a</sup></b>
Умеренная или тяжелая застойная сердечная недостаточность вследствие дисфункции клапана
Разрыв околоклапанного абсцесса в перикард
Частичное смещение опорного кольца нестабильного протезированного клапана
Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы в правые отделы сердца
Устойчивая бактериемия на фоне оптимальной антимикробной терапии
Отсутствие эффективной бактерицидной терапии
Грибковый эндокардит, эндокардит, вызванный <i>Brucella</i> , нет эффективной антимикробной терапии
Эндокардит протезированного клапана, вызванный <i>S. aureus</i> , при наличии внутрисердечного осложнения
Рецидив ЭПК после оптимальной антимикробной терапии
Устойчивая необъясненная лихорадка ( $\geq 10$ дней) при ЭПК с отрицательными результатами посева крови
<b>Относительные показания<sup>b</sup></b>
Околоклапанное распространение инфекции (абсцесс миокарда, МЖП или клапанного кольца, внутрисердечная фистула)
Плохо реагирующий на лечение эндокардит, вызванный <i>S. aureus</i> , вовлекающий аортальный или митральный клапан
Рецидив ИЭ естественного клапана после оптимальной антимикробной терапии
Большие ( $> 10$ мм в диаметре) гипермобильные вегетации
Устойчивая необъясненная лихорадка ( $\geq 10$ дней) при эндокардите естественного клапана с отрицательными результатами посева крови
Эндокардит, вызванный высокорезистентными к антибиотикам энтерококками или грамотрицательными бациллами

<sup>a</sup> Для оптимального исхода требуется кардиохирургическое вмешательство.

<sup>b</sup> Хотя кардиохирургическое вмешательство требуется не всегда, этот вариант лечения нужно внимательно рассмотреть. ЭПК — эндокардит протезированного клапана; МЖП — межжелудочковая перегородка; ИЭ — инфекционный эндокардит. (Адаптировано из источника 85.)

улучшить клинические исходы. Соответствующая клиническая ситуация определяет показания для кардиохирургического вмешательства (табл. 8). Клинические обстоятельства, при которых рассматривается возможность хирургического вмешательства, можно разделить на относительные и более абсолютные показания, однако даже последние в определенной степени являются относительными. Лечение каждого пациента требует внимательной оценки соотношения риск/польза, времени выполнения хирургического вмешательства, а также индивидуализации решений. О необходимости проведения хирургического лечения часто свидетельствует сочетание полученных данных, а не какое-либо одно наблюдение (58, 59).

### **Специфические показания**

#### **Застойная сердечная недостаточность вследствие дисфункции клапана**

Средняя или умеренная застойная сердечная недостаточность вследствие дисфункции клапана предвещает очень плохой прогноз, однако его можно улучшить с помощью проведения хирургического вмешательства. У пациентов с ИЭ и новой дисфункцией клапана, умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью (III или IV класса по NYHA), при проведении лишь медикаментозной терапии смертность составляет 60–90% в течение 6 месяцев. Хирургическое лечение пациентов с ЭЭК с подобной степенью гемодинамической дисфункции позволяет снизить смертность до 20–40%, с ЭПК — до 35–55% (4, 58, 60). Было проведено ретроспективное, строго контролируемое исследование пациентов с левосторонним ИЭ. С учетом

клинических особенностей, ассоциирующихся со смертностью, и показаний для хирургического вмешательства смертность через 6 месяцев у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, которых лечили хирургически, составляла 12%, что было аналогично показателю смертности у пациентов с легкой сердечной недостаточностью или без таковой, которые получали медикаментозное или хирургическое лечение. В то же время, смертность у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, получавших лишь медикаментозное лечение, была существенно выше — 50% (61). Функциональный стеноз вследствие наличия вегетаций, вызывающих обструкцию клапанного отверстия, также может быть причиной застойной сердечной недостаточности и требовать проведения хирургического вмешательства. Хирургическая реконструкция при фенестрации митральных створок или разрыве сухожильной хорды позволяет выполнить коррекцию клапанной дисфункции в условиях как острого, так и излеченного ИЭ, избегая дополнительных проблем, возникающих при протезировании клапана.

### Окологлапанная инфекция

У 10–15% пациентов с ЭЕК и 45–60% пациентов с ЭПК эндокардит осложняется окологлапанной инфекцией (4, 32, 62–64). При ЭЕК это осложнение в основном возникает в случае инфицирования аортального клапана. У пациентов с ЭПК или эндокардитом, вовлекающим естественный аортальный клапан, клинические данные могут свидетельствовать об окологлапанной инфекции: необъяснимая персистирующая лихорадка после 10 дней оптимальной антибиотикотерапии, перикардит или впервые возникшие устойчивые нарушения проводимости на электрокардиограмме (4, 32, 54, 63). Как индикатор окологлапанного абсцесса новое возникновение нарушений проводимости имеет низкую чувствительность (от 28 до 53%) (32, 63, 64). Наиболее чувствительным методом для определения окологлапанной инфекции является трансэзофагеальная эхокардиография, выполненная в различных плоскостях с применением цветовой доплерографии (21, 25, 32). Клиническими данными, свидетельствующими о необходимости кардиохирургического вмешательства, являются смещение опорного кольца нестабильного протезированного клапана, разрыв парааортального абсцесса в перикардальное пространство, разрыв аневризмы синуса Вальсальвы в правые отделы сердца и рецидив ЭПК после проведения оптимальной терапии. Эти находки являются частыми проявлениями инвазивной инфекции (58). Лишь отдельные пациенты с окологлапанной инфекцией могут быть излечены с помощью лишь медикаментозного лечения; у большинства требуется хирургическое вмешательство (58).

### Неконтролируемая инфекция

Основными проявлениями неконтролируемой инфекции являются повторные положительные посевы крови во время проводимой терапии и персистирующая лихорадка. Перед тем, как объяснить персистирующую лихорадку неудачей антимикробной терапии, нужно исключить другие ее причины. К неудаче антимикробной терапии может привести недренированный окологлапанный абсцесс. Для некоторых микроорганизмов не существует предсказуемо эффективной бактерицидной терапии, и для излечения ИЭ необходимо провести хирургическое иссечение инфицированных клапанов. К таким микроорганизмам относятся грибы, *P. aeruginosa*, другие высокорезистентные грамотрицательные бациллы, энтерококки, для которых невозможно достичь синергического бактерицидного действия, виды *Brucella*, возможно, *S. Burnetii* (58).

## **ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ *S. AUREUS***

ИЭ естественного аортального или митрального клапанов и протезированных клапанов, вызванный *S. aureus*, ассоциировался с показателями смертности от 22 до 46% (38, 39, 65). Ретроспективные исследования свидетельствуют, что выживание пациентов с левосторонним ЭЕК, вызванным *S. aureus*, которые имеют околоклапанную инфекцию, с сепсисом в течение первой недели лечения (как с бактериемией, так и без нее) или наличием вегетаций, выявляемых при ТТЭ, можно улучшить при раннем агрессивном хирургическом вмешательстве (38, 66, 67). Смертность пациентов с ЭПК, вызванным *S. aureus*, существенно повышена в случае наличия внутрисердечных осложнений и существенно снижается при хирургическом вмешательстве, проведенном в период активного заболевания (65). Эндокардит, вызванный *S. aureus* и ограничивающийся лишь трикуспидальным клапаном, обычно можно вылечить без хирургического вмешательства, несмотря на персистирующую лихорадку и попадание инфицированных эмболов в ветви легочной артерии.

### **НЕ ОТВЕЧАЮЩИЙ НА ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ПОСЕВА КРОВИ**

Пациенты с эхокардиографически подтвержденным ИЭ и отрицательным результатом посева крови, у которых сохраняется лихорадка при проведении эмпирической антибиотикотерапии, должны рассматриваться как кандидаты на замену клапана. Этот клинический сценарий свидетельствует о неэффективности эмпирической терапии либо наличии инвазивной инфекции. Перед тем, как выполнять хирургическое вмешательство, особенно при интактной функции клапана, важно исключить другие причины персистирующей лихорадки, включая реакцию на препарат, фокальную недренированную метастатическую инфекцию, интеркуррентные осложнения и вовлечение эндокарда в процесс неинфекционного генеза (например, миксома предсердия, марантический эндокардит, синдром антифосфолипидных антител, системная красная волчанка с поражением клапанов).

### **ПРОФИЛАКТИКА СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ (ВЕГЕТАЦИИ БОЛЕЕ 10 ММ В ДИАМЕТРЕ)**

Вегетации на аортальном или митральном клапане диаметром более 10 мм ассоциируются с большей частотой системных эмболий, по сравнению с вегетациями меньшего размера (соответственно 37 и 19%) (13, 68, 69). Кроме того, системные эмболии, возникающие после первичного эхокардиографического обследования, имеют существенную ассоциацию с большим размером вегетаций (>10 мм в диаметре) и локализацией на митральном клапане, особенно его передней створке (10, 12). Однако риск эмболизации существенно снижается после 2 недель эффективной антимикробной терапии (58). Кроме того, смертность и остаточная заболеваемость, ассоциирующиеся с эмболическими событиями, в основном ограничиваются теми эмболами, которые попали в центральную нервную систему или коронарные артерии. Основываясь на эхокардиографических данных, невозможно предсказать, у каких пациентов можно ожидать улучшения выживания и снижения заболеваемости при проведении хирургического вмешательства, особенно с учетом риска операции и дополнительных рисков, ассоциирующихся с протезированным клапаном. Поэтому роль хирургического вмешательства с целью профилактики эмболий остается противоречивой. Проведение хирургического вмешательства часто рассматривается после возникновения одного или более эмболических событий на протяжении первых 10 дней антибиотикотерапии, когда имеются боль-



шие остаточные вегетации(я) (58); однако даже в такой ситуации нужно взвешивать риски, включая периоперационное неврологическое повреждение (см. подраздел «Выбор момента для проведения кардиохирургического вмешательства»), а также пользу от такого вмешательства. Сам по себе размер вегетации редко является показанием для операции (возможно, за исключением лишь чрезвычайно больших гипермобильных вегетаций). Успех операции для снижения частоты эмболических событий наиболее вероятен, если хирургическое вмешательство выполняется на ранних этапах лечения, характеристики вегетаций ассоциируются с повышенным риском эмболий либо есть другие клинические предвестники возможной пользы операции, например, дисфункция клапана с умеренной застойной сердечной недостаточностью, резистентный к антибиотиками микроорганизм, подозрение на околоклапанную инфекцию. Вегетэктомия и хирургическая реконструкция митрального клапана, особенно у молодых пациентов, могут снизить риск послеоперационной заболеваемости и повысить, таким образом, пользу от операции, проведенной при таких обстоятельствах (58).

### **Выбор момента для проведения кардиохирургического вмешательства**

Хирургическое вмешательство с целью коррекции клапанной дисфункции, которая привела к застойной сердечной недостаточности, должно быть выполнено до возникновения необратимого гемодинамического ухудшения. Отсрочка операции при таких обстоятельствах повышает риск возникновения дополнительного гемодинамического ухудшения и, как следствие, значительно увеличивает периоперационную смертность. Таким образом, выбор момента для хирургического вмешательства с целью коррекции клапанной дисфункции должен основываться на состоянии гемодинамики и не зависеть от длительности проведенной антимицробной терапии (58, 70). Аналогично, хирургическое вмешательство не должно отсрочиваться, когда показанием является неконтролируемая инфекция (58, 70–72). Дополнительная антибиотикотерапия в такой ситуации не улучшает клинических исходов. На самом деле, лишь у 2–3,5% пациентов возникает рецидив эндокардита в случае выполнения протезирования клапана у пациентов с активным ЭЕК (70). Хотя наличие околоклапанной инфекции повышает риск хирургической неудачи и рецидива инфекции, примерно 85–90% пациентов выживают после хирургического вмешательства по поводу околоклапанного абсцесса, и рецидив ИЭ наблюдается редко (70, 72, 73). Даже при хирургическом лечении ЭПК, когда новый протез обычно вшивают в инфицированное клапанное кольцо, которое очищают от очагов инфекции и реконструируют, показатели выживания достигают 85%. Лишь у 15–25% пациентов возникает рецидив эндокардита или требуется дополнительное хирургическое вмешательство (70, 74–76). Среди пациентов с дисфункцией клапана, которым необходимо хирургическое вмешательство, но которые являются гемодинамически стабильными и имеют контролируемую инфекцию, хирургическое вмешательство зачастую можно безопасно отсрочить, но другие обстоятельства могут повлиять на время выполнения операции. Например, раннее хирургическое вмешательство может быть оправдано при наличии большой вегетации на передней створке митрального клапана с высоким риском эмболизации.

Пациенты, которые пережили неврологическое осложнение ИЭ и подвергаются кардиохирургическому вмешательству, могут испытывать дальнейшее ухудшение со стороны ЦНС. Заболеваемость и смертность можно снизить путем коррекции интервала между неврологическим осложнением и хирургическим вмешательством

или лечения неврологического осложнения, например, клипирования разорванной микотической аневризмы до кардиохирургического вмешательства. У пациентов с ИЭ и эмболическим инфарктом мозга частота ухудшения неврологических проявлений после операции снижается по мере увеличения интервала между инфарктом и хирургическим вмешательством. Если этот интервал составляет 0–7 дней, ухудшение наблюдается в 45% случаев, от 8 до 14 дней — 15%, от 15 до 28 дней — 10%, больше 29 дней — 2%. Кардиохирургическое вмешательство, выполненное через 4 недели после внутримозгового кровоизлияния, осложняющего ИЭ, ассоциируется с неврологическим ухудшением у 20% пациентов (77). В зависимости от срочности кардиохирургического вмешательства, у пациентов, перенесших эмболический инсульт без кровоизлияния, вмешательство нужно отсрочить на 2–3 недели. У пациентов с геморрагическим эмболическим инсультом (при отсутствии аневризмы) советуют придерживаться интервала 4 недели между неврологическим событием и хирургическим вмешательством. При кровоизлиянии вследствие разрыва микотической аневризмы последнюю нужно клипировать и дать время для разрешения отека мозга (обычно 2–3 недели после нейрохирургического вмешательства) перед выполнением кардиохирургического вмешательства (77, 78).

### **Антибиотикотерапия после кардиохирургического вмешательства**

Продолжительность антибиотикотерапии после кардиохирургического вмешательства зависит от легкости эрадикации причинного микроорганизма, продолжительности терапии до операции, от того, удалось ли высеять микроорганизм из недавних образцов крови или интраоперационного материала, а также от патологии, выявленной во время хирургического вмешательства. Пациенты с эндокардитом, вызванным высокочувствительным, легко поддавшимся эрадикации микроорганизмом, с отрицательными результатами посева интраоперационного материала и при отсутствии околоклапанной инвазивной инфекции должны завершить стандартную схему лечения для этого микроорганизма. Напротив, пациенты с эндокардитом, вызванным устойчивыми к лечению микроорганизмами, с положительными посевами (крови и интраоперационных материалов) в периоперационном периоде или наличием околоклапанной инвазивной инфекции (особенно если она активная или не удалось выполнить оптимальной хирургической очистки мест ее локализации) должны пройти после операции полный курс лечения. Большинство пациентов с ЭПК и околоклапанной инфекцией проходят после операции полный курс терапии (4, 70). Посев материалов, полученных из клапана, обычно не дает роста. Однако в 50–65% случаев микроорганизмы удается визуализировать при окраске по Граму вегетаций, после выполнения резекции у пациентов, получивших 75–100% стандартной (для микроорганизма) антибактериальной терапии, и в 20–25% случаев, если пациенты успешно завершили терапию 1–6 месяцев назад (79). Поскольку очистка нежизнеспособных микроорганизмов из вегетаций замедляется, для оценки адекватности проведенной ранее терапии нужно использовать посев материалов из клапана и гистопатологические доказательства острого воспаления, а не окраску по Граму.

### **ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Примерно у 3–5% пациентов с ИЭ возникает абсцесс селезенки. Хотя дефект в ней можно легко идентифицировать с помощью ультразвуковой диагностики или компьютерной томографии, различить абсцесс и инфаркт довольно сложно.

Таблица 9

**Риск развития инфекционного эндокардита, ассоциирующийся с патологией сердца**

<i>Высокий риск</i>	<i>Средний риск</i>	<i>Низкий или минимальный риск</i>
Протезированные клапаны сердца	Врожденные сердечные аномалии (кроме пороков с высоким/низким риском)	Изолированный вторичный дефект МПП
Бактериальный эндокардит в анамнезе	Приобретенная дисфункция клапана	После хирургической коррекции дефекта МПП или МЖП или открытого артериального протока
Сложное цианотическое врожденное заболевание сердца	Гипертрофическая кардиомиопатия	Операция АКШ в анамнезе
Хирургически созданные системно-легочные шунты	Пролапс митрального клапана с клапанной регургитацией и/или утолщенными створками	Пролапс митрального клапана без клапанной регургитации
		Физиологические, функциональные или невинные шумы сердца Болезнь Kawasaki или ревматическая лихорадка в анамнезе без дисфункции клапана Сердечные пейсмейкеры и имплантированные дефибрилляторы

МПП — межпредсердная перегородка; МЖП — межжелудочковая перегородка; АКШ — аортокоронарное шунтирование. (Адаптировано из источника 82.)

Прогрессирующее увеличение дефекта позволяет предположить наличие абсцесса. Его подтверждают при чрескожной аспирации с помощью иглы, введенной под ультразвуковым контролем. Успешное лечение абсцесса селезенки требует чрескожного дренирования или проведения спленэктомии.

Примерно у 2–12% пациентов с ИЭ возникает микотическая аневризма, и половина этих аневризм вовлекает мозговые артерии. У 0,5–2% пациентов с ИЭ возникает разрыв микотических аневризм мозговых артерий (16, 17). Предваряющими симптомами могут быть фокальные неврологические симптомы и устойчивая головная боль. По данным серийных ангиограмм, при эффективном антимикробном лечении ИЭ наступает разрешение 50% микотических аневризм (80). Риск разрыва бессимптомной аневризмы мозговых артерий после завершения эффективной антимикробной терапии считается низким (81). Церебральную ангиографию не рекомендуется проводить всем пациентам с ИЭ и наличием неврологического дефицита, однако при наличии неврологических симптомов, целесообразно выполнить компьютерную томографию головы с усилением. Если выявлено внутримозговое кровоизлияние, рекомендуют провести ангиографию. При разрыве микотической аневризмы мозговых артерий нужно выполнить ее резекцию. За неразрванными аневризмами мозговых артерий нужно следить с помощью ангиографии и в случаях, если они персистируют или увеличиваются при проведении терапии. По возможности нужно выполнять их резекцию. Экстракраниальные микотические аневризмы нужно вести аналогичным образом; устойчивые аневризмы, вовлекающие внутриабдоминальные артерии, должны подвергаться резекции.

### **ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОКАРДИТА**

Польза от использования антибиотиков с целью профилактики ИЭ при проведении инвазивных процедур не доказана и может оспариваться. Тем не менее, комитет экспертов Американской кардиологической ассоциации определил категории

**Таблица 10**  
**Стоматологические процедуры, при которых рассматривается профилактика эндокардита**

<i>Профилактика рекомендована</i>	<i>Профилактика не рекомендована</i>
Экстракция зубов	Восстановительная стоматология (оперативная и протодонтическая)
Периодонтальные процедуры (хирургическое лечение, удаление зубного камня, зондирование)	Локальная инъекция анестетика (не внутрилигаментная)
Установление зубного имплантата, реимплантация вывихнутого зуба	Последующее лечение каналов (энтодонтическое)
Энтодональные вмешательства (канал зуба) или хирургическое вмешательство за пределами верхушки зуба	Удаление швов
Субгингивальное установление антибиотиковых волокон/полосок	Размещение или удаление протодонтических/ортодонтических приспособлений
Первичное установление ортодонтактных фиксаторов (не брекетов)	Коррекция ортодонтактных приспособлений
Внутрилигаментные инъекции локальных анестетиков	Выпадение первичных зубов
Профилактическая чистка зубов или имплантатов, когда возможно кровотечение	

Адаптировано из источника 82.

**Таблица 11**  
**Процедуры, при которых рассматривается профилактика эндокардита**

<i>Профилактика рекомендована</i>	<i>Профилактика не рекомендована<sup>a</sup></i>
Дыхательная система	Дыхательная система
Хирургическая операция с вовлечением слизистой	Эндотрахеальная интубация
Бронхоскопия ригидным бронхоскопом	Бронхоскопия гибким бронхоскопом с биопсией или без нее <sup>b</sup>
Желудочно-кишечный тракт <sup>c</sup>	Введение тимпаностомической трубки
Склеротерапия пищеводных вариксов	
Дилатация стриктур пищевода	
Эндоскопическая ретроградная холангиография при билиарной обструкции	
Хирургическое вмешательство на желчных путях	
Хирургическое вмешательство с вовлечением слизистой кишечника	
Мочеполовой тракт	Желудочно-кишечный тракт <sup>b</sup>
Хирургические вмешательства на простате	Трансэзофагеальная эхокардиография
Цистоскопия	Эндоскопия с биопсией или без нее <sup>a</sup>
Дилатация уретры	
	Мочеполовой тракт
	Вагинальная гистерэктомия <sup>b</sup>
	Вагинальные роды <sup>b</sup>
	Кесарево сечение
	При отсутствии инфекции:
	Катетеризация уретры, дилатация шейки или кюретаж матки, терапевтический аборт, стерилизация, введение/удаление внутриматочного приспособления
	Катетеризация сердца, коронарная ангиопластика
	Имплантация пейсмейкеров, дефибрилляторов, коронарных стентов
	Чистое хирургическое вмешательство
	Обрезание

<sup>a</sup>Профилактика может быть рекомендована для самой процедуры, например имплантация пейсмейкера.

<sup>b</sup>Профилактика возможна на выбор врача у пациентов с высоким риском.

<sup>c</sup>Рекомендована у пациентов с высоким риском, на выбор врача в группе пациентов со средним риском.

(Адаптировано из источника 82.)

Таблица 12

## Схемы для профилактики эндокардита у взрослых: пероральные процедуры, процедуры на дыхательной системе или пищеводе

Условия	Антибиотик	Схема <sup>а</sup>
Стандартные	Амоксициллин	2,0 грамма per os за 1 час до процедуры
Неспособен принимать пероральный препарат	Ампициллин	2,0 грамма в/м или в/в в пределах 30 мин до и после процедуры
Аллергия на пенициллин	Клиндамицин	600 мг per os за 1 час до процедуры или в/в за 30 мин до процедуры
	Цефалексин <sup>б</sup>	2,0 грамма per os за 1 час до процедуры
	Цефазолин <sup>б</sup>	1,0 грамм в/в или в/м за 30 мин до процедуры
	Цефадроксил <sup>б</sup>	2,0 грамма per os за 1 час до процедуры
	Кларитромицин	500 мг per os за 1 час до процедуры

<sup>а</sup>Для пациентов из группы высокого риска назначьте половинную дозу через 6 часов после начальной дозы. Дозы для детей: амоксициллин, ампициллин, цефалексин или цефадроксил — 50 мг/кг per os; цефазолин — внутривенно 25 мг/кг; клиндамицин — 20 мг/кг per os, 25 мг/кг внутривенно; кларитромицин — 15 мг/кг per os.  
<sup>б</sup>Не используйте цефалоспорины у пациентов, имеющих гиперчувствительность немедленного типа на пенициллин (уртикария, ангиоотек, анафилаксия). (Адаптировано из источника 82.)

Таблица 13

Схемы для профилактики эндокардита у взрослых: процедуры на мочеполовом и желудочно-кишечном тракте<sup>а</sup>

Условия	Антибиотик	Схема <sup>б</sup>
Пациенты высокого риска	Ампициллин	Ампициллин 2,0 грамма в/в или в/м плюс гентамицин
	плюс гентамицин	1,5 мг/кг в пределах 30 минут после процедуры; повторите ампициллин 1,0 грамм в/в или в/м либо амоксициллин 1,0 грамм per os через 6 часов
Пациенты высокого риска с аллергией на пенициллин	Ванкомицин	Ванкомицин 1,0 грамм в/в на протяжении 1–2 часов
	плюс гентамицин	плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в за 30 мин. до процедуры. Вторую дозу вводить не рекомендуют
Пациенты среднего риска	Амоксициллин	Амоксициллин 2,0 грамма per os за 1 час до процедуры или ампициллин 2,0 грамма в/м или в/в за 30 мин. до процедуры
	или ампициллин	
Пациенты среднего риска с аллергией на пенициллин	Ванкомицин	Ванкомицин 1,0 грамм в/в в виде инфузии на протяжении 1–2 часов, и она должна быть завершена в пределах 30 мин. после процедуры

<sup>а</sup>Исключает процедуры на пищеводе (см. табл. 10).

<sup>б</sup>Дозы для детей: ампициллин — 50 мг/кг в/в или в/м; ванкомицин — 20 мг/кг в/в; гентамицин — 1,5 мг/кг в/в или в/м (дозы для детей не должны превышать дозы для взрослых). в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно. (Адаптировано из источника 82.)

пациентов, имеющих риск возникновения ИЭ, процедуры, увеличивающие риск ИЭ среди склонных к этому заболеванию пациентов, а также режимы, рекомендованные перед отдельными процедурами с целью профилактики ИЭ (табл. 9–13) (82). Пациентов с патологией сердца можно разделить на группы высокого, среднего, а также низкого или практически отсутствующего риска возникновения ИЭ (см. табл. 9). Профилактику не рекомендуют у пациентов, у которых риск низкий или его практически нет. Минимальный риск возникновения ИЭ имеют пациенты с вторичным дефектом межпредсердной перегородки (МПП), пациенты после выполнения успешной операции по поводу вторичного дефекта МПП, открытого артериального протока или дефекта межжелудочковой перегородки, у которых нет других дефектов, склонных к возникновению ИЭ (83). Вне зависимости от выполненной корригирующей операции, пациенты со всеми другими формами врожденного заболевания сердца или коарктацией аорты имеют высокий риск возникновения ИЭ. В значительной степени это является результатом сосуществующих некорригированных нарушений, неудачных коррекций или имплантации протезов клапанов во время операции (83).

Спорной представляется профилактика у пациентов с пролапсом митрального клапана. Риск повышен, если сравнивать с общей популяцией, но все же он значительно меньший, чем у пациентов с ревматическим заболеванием сердца. Профилактику рекомендуют проводить пациентам с пролапсом митрального клапана и наличием шума митральной регургитации, а также пациентам в возрасте более 45 лет, у которых при эхокардиографическом исследовании выявляют пролапс МК и утолщенные створки клапана, даже если в покое нет митральной регургитации.

Профилактику рекомендуют выполнять при тех процедурах, которые с высокой вероятностью индуцируют бактериемию возбудителями, причинно ассоциирующимися с ИЭ (см. табл. 10 и 11). Поддержание хорошего состояния зубов снижает риск развития ИЭ. Аналогично, перед проведением кардиохирургического вмешательства на клапанах пациенты должны пройти адекватное лечение у стоматолога. У пациентов, склонных к эндокардиту и имеющих инфекцию мочеполового тракта, перед проведением манипуляций на мочеполовом тракте нужно провести эрадикацию инфекции.

Режимы, рекомендуемые с целью профилактики ИЭ, определены на том основании, что они уничтожают бактерии, вызывающие эндокардит и присутствующие в местах проведения манипуляций, или ингибируют их рост (см. табл. 12 и 13). Схемы с пенициллином, использующиеся для профилактики острой ревматической лихорадки, не подходят для профилактики ИЭ; у пациентов, получающих такое лечение, оральная или десневая флора может быть резистентной к пенициллинам. Поэтому у пациентов, получающих повторно пенициллин, для профилактики должны использоваться клиндамицин или кларитромицин. Хирургические процедуры на инфицированных тканях или при инфекциях кожи могут ассоциироваться с бактериемией и повышенным риском развития ИЭ. Антибиотикопрофилактика ИЭ рекомендуется для отдельных хирургических процедур. Аналогично, инфекции кожи и ран, вызванные *S. aureus*, должны активно лечиться, если они возникают у склонных к ИЭ пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-1330.
2. Hoen B, Alla F, Sillon-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
3. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933-936.
4. Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:477-505.
5. Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, *Bartonella* infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1309-1316.
6. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, et al. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke endocarditis data base. *Clin Infect Dis* 1998;26:1165-1168.
7. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-97.
8. Tornos MP, Permyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15-year follow-up study. *Ann Int Med* 1992;117:567-572.
9. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381-386.
10. Muggé A, Daniel WC, Frank G, Lichten PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-638.
11. Rohman S, Erbel R, Darius H. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Amer Soc Echocardiogr* 1991;4:465-474.
12. Rohman S, Erbel R, George G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446-452.
13. Aagam JR, Weyman AE. Echocardiographic findings in infective endocarditis. In: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. pp. 1178-1197.
14. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Int Med* 1991;114:635-640.
15. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978;57:329-343.
16. Salgado AV, Furian AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989;39:173-178.

17. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991;41:1015-1020.
18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-209.
19. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
20. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
21. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795-800.
22. Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin N Am* 1993;7:877-898.
23. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-397.
24. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiography study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216-221.
25. Job FP, Franke S, Lethen H, et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:1033-1037.
26. Brureau P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Micro Rev* 2001;14:177-207.
27. Hoen B, Sellon-Suty C, Laccasin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501-506.
28. Goldenberger D, Kunzi A, Vogt P, et al. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1992;35:2733-2739.
29. Khandheria BK. Transesophageal echocardiography in the evaluation of prosthetic valves. *Am J Cardiol* 1995;9:106-114.
30. Daniel WG, Mugge A, Grole J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993;71:210-215.
31. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, Kreuzer H. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz* 1995;20:390-398.
32. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravascular abscess. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898-903.
33. Lindner JR, Casa A, Dent JM, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis: an evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996;93:730-736.
34. Roe MT, Abramson MA, Li J, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000;139:945-951.
35. Heidenreich PA, Masoufi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
36. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-1078.
37. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Int Med* 1999;130:810-820.
38. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow up. *Clin Infect Dis* 1999;28:106-114.
39. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462-469.
40. Ribera E, Miro JM, Cortes E, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-2050.
41. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Int Med* 1996;125:646-652.
42. Wilson WR, Karchmer AW, Bisno AL, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, other streptococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-1713.
43. Francioli P, Ruch W, Stamboulou D. The International Infective Endocarditis Study Group. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406-1410.
44. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-1474.
45. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 1993;7:117-133.
46. Olaison L, Schadedatz K. The Swedish Society for Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159-166.
47. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:559-564.
48. Martinez E, Miro JM, Almirante B, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130-139.
49. Pelti AC, Bok JW, Thompson J, et al. Native-valve endocarditis due to CDC coryneform group ANF-3: report of a case and review of corynebacterial endocarditis. *Clin Infect Dis* 1994;19:897-901.
50. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;163:226-230.
51. Raoult D, Houplian P, Tissot Dupont H, et al. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999;159:167-173.
52. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, et al. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:312-316.
53. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50-62.
54. Douglas A, Moore-Gillon J, Eykyn S. Fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet* 1986;i:1341-1343.
55. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1997;157:885-892.
56. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203-209.
57. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-1940.
58. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines: Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:453-475.

59. Alsp SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6B):138-148.
60. Croft CH, Woodward W, Elliott A, et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983;51:1650-1655.
61. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-3214.
62. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996;22:276-286.
63. Dinubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986;58:1213-17.
64. Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J* 2001;142:280-285.
65. John MVD, Hibberd PL, Karchmer AW, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302-1309.
66. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-597.
67. Bishara J, Leibovici L, Garfman-Israeli D, et al. Long term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636-1643.
68. Tischler MD, Vaitekis PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiograph* 1997;10:562-568.
69. Mangoni ED, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311-316.
70. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448-1454.
71. Baumgartner VA, Miller DC, Reitz BA, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1983;35:87-102.
72. Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM, et al. Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical and operative features. *Ann Thorac Surg* 2000;70:442-447.
73. d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, et al. Long-term results of operation for paravalvular abscess. *Ann Thorac Surg* 1996;62:48-53.
74. Jault F, Gandjbakheh I, Chastre JC, et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses: surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1106-1113.
75. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, et al. Surgery for acquired heart disease: surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:198-210.
76. Pansini S, di Summa M, Patane F, et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:84-87.
77. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-1755.
78. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-1130.
79. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:697-704.
80. Brust JCM, Dickinson PCT, Hughes JEO, Holtzman RNN. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Ann Neurol* 1990;27:238-246.
81. Salgado AF, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke* 1987;18:1057-1060.
82. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association, from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Diseases in the Young. *JAMA* 1997;277:1794-1801.
83. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998;279:599-603.
84. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, p. 1084.
85. Karchmer AW. Approach to the patient with infective endocarditis. In: Goldman L, Braunwald E, eds. *Primary Cardiology*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998, p. 202.
86. Karchmer AW. Prevention and treatment of infective endocarditis. In: Antman EM, ed. *Cardiovascular Therapeutics*, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 1082-1099.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Boddard LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015-2031.
- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Micro Rev* 2001;14:177-207.
- Durack DT (quest ed.). Infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:255-533.
- Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38-44.
- Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:477-505.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-1330.
- Wilson WR, Karchmer AW, Bisno AL, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, other streptococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-1713.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИЭ	— инфекционный эндокардит
МИК	— минимальная ингибирующая концентрация
ТТЭ	— трансторакальная эхокардиография
ТЭЭ	— трансэзофагеальная эхокардиография
ЭК	— эндокардит естественных клапанов
ЭПК	— эндокардит протезированных клапанов

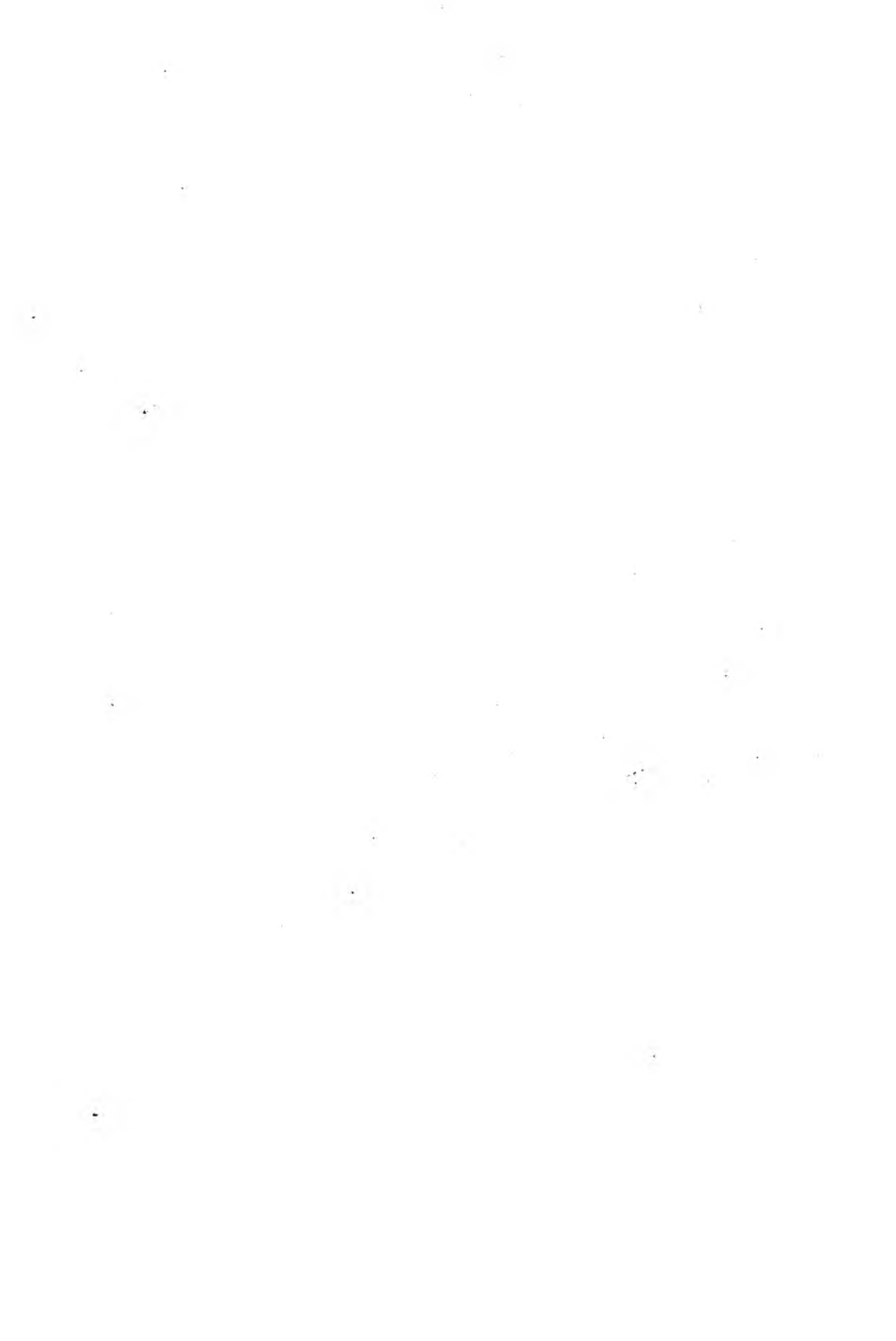


# IX

---

## ГИПЕРТЕНЗИЯ

---



*Clive Rosendorff, MD, PhD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти мужчин и женщин в индустриальных странах. В США в 2005 году заболевания сердца и циркуляторного русла были причиной смерти в приблизительно 1 млн случаев, что более чем в два раза превышает это число для следующей по частоте причины смерти — рака. Наиболее распространенными фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), застойная сердечная недостаточность и инсульт; для этих трех патологий вместе с реноваскулярным заболеванием гипертензия является основным фактором риска. Поэтому высокое артериальное давление (АД) представляет собой заболевание с крайне высокой летальностью.

Взаимосвязь между АД и относительными рисками инсульта и ИБС является прямой, непрерывной и независимой. Нет доказательств какого-либо «порогового» уровня АД, ниже которого люди находятся в полной безопасности (1). В целом, мужчины имеют более высокий риск связанной с гипертензией смерти, чем женщины, чернокожие пациенты — по сравнению с белыми, а пожилые люди — по сравнению с более молодыми. С увеличением возраста существенно возрастает распространенность изолированной систолической гипертензии с нормальным диастолическим давлением. В настоящее время более считается общепринятым, что у взрослых систолическое АД может быть более точным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем диастолическое АД (ДАД).

В настоящее время имеется огромное количество экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных, свидетельствующих о том, что снижение повышенного АД оказывает благоприятный эффект. Первое несомненное доказательство этого эффекта было получено в исследовании «The Veterans Administration Cooperative Study», начатом в 1963 году. Позже этот эффект был подтвержден в многочисленных исследованиях, в большинстве из них в роли антигипертензивных средств использовались диуретики или  $\beta$ -блокаторы. За последние годы было проведено большое число клинических исследований многих различных классов антигипертензивных препаратов. В них достигнуто внушительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Несмотря на выявленные положительные эффекты снижения АД, врачи и другие профессионалы в области здравоохранения, ответственные за идентификацию и лечение пациентов с гипертензией, не слишком преуспели в решении этой задачи. С 1976–1980 и по 1988–1989 г. доля американцев, знающих о наличии у них повышенного уровня АД, увеличилась с 51 до 73%. Однако с 1991 года этот показатель снизился до 68%. Доля пациентов, получавших какое-либо лечение, увеличилась с 31% в 1976–1980 гг. до 55% в 1988–1991 гг., но снизилась до 54% в 1991–1994 гг. Наиболее

впечатляющими были данные относительно частоты снижения АД до нормальных показателей. Она составила 10% в 1976–1980 гг., увеличилась до 29% в 1988–1991 гг., но после этого опять снизилась до 27%. Таким образом, из каждых 100 пациентов с гипертензией 68 знают о наличии этого заболевания, 54 получают лечение, и лишь у 27 АД «контролировано» (2). Это может объяснить, почему выраженное снижение скорректированной по возрасту смертности от инсульта и ИБС «затормозилось» с 1970-х годов; частота инсульта несколько возросла с 1993 года, а кривая снижения частоты развития ИБС выравнивается (3). Кроме этого, увеличилась частота конечной стадии заболевания почек, для которого повышенное АД является вторым наиболее распространенным предшествующим фактором, а также сердечной недостаточности, которая у подавляющего большинства пациентов ассоциируется с гипертензией (4, 5).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

АД — непрерывная переменная величина в любой популяции, с распространенностью в виде кривой в форме колокола. Поэтому отличия между нормальными и повышенными показателями АД являются несколько произвольными. Поскольку сердечно-сосудистый риск увеличивается с повышением АД, были разработаны различные рабочие определения гипертензии.

Седьмой объединенный национальный комитет по выявлению, оценке и лечению высокого АД (JNC VII) (2) определил гипертензию как САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше. В рекомендациях JNC VII «гипертензия» разделена на две категории: 1-я степень — диапазон АД от 140 до 159 мм рт. ст. (САД) или от 90 до 99 мм рт. ст. (ДАД); степень 2 — АД  $\geq 160$  мм рт. ст. (САД) или  $\geq 100$  мм рт. ст. (ДАД). Такая классификация удобна для применения, во-первых, потому что она является основанием для сравнения пациентов в эпидемиологических и клинических исследованиях, а во-вторых, служит индикатором срочности начала терапии. Например, пациенту с АД 142/92 мм рт. ст. (1-я степень) не нужно немедленно назначать антигипертензивную терапию; чтобы подтвердить диагноз гипертензии и, возможно, установить антигипертензивную эффективность нефармакологических вмешательств, назначают повторные визиты в офис или клинику (см. раздел 33). С другой стороны, пациенту с АД 220/118 мм рт. ст. (2-я степень) обычно требуется немедленное назначение антигипертензивной терапии\*.

JNC VII определил уровень САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст. как «предгипертензия». Это, несомненно, вызовет слишком много ненужных волнений в популяции по сути здоровых лиц.

## ИЗМЕРЕНИЕ АД

АД обычно измеряют (6, 7) с помощью ртутного сфигмоманометра, anerоидного манометра или электронного манометра, используя манжету 12 на 26 см. Надувная часть манжеты должна окружать, по крайней мере, 80% руки. Поэтому у пациентов, имеющих окружность руки более 30 см, давление нужно измерять, используя манжету большего размера (13 на 36 см). Если используется anerоидный или электронный манометр, он должен с регулярными интервалами калиброваться относительно показателей ртутного манометра. АД должно измеряться в положении пациента лежа и стоя или сидя и стоя. Если это возможно, измерение нужно повторить через

\* По рекомендациям JNC VII; в Европе этот уровень АД соответствует 3-й степени повышения АД.  
— Прим. редактора перевода.

5 минут. Манжета должна окружать плечевую артерию, а колокол стетоскопа прикладываться над артерией дистально от манжеты; окружающая обстановка должна быть спокойной, а пациент — расслабленным. Серийные измерения нужно производить в одно и то же время, предпочтительно утром, до того как пациент принял какой-либо антигипертензивный препарат (то есть в момент самого низкого уровня концентрации препаратов в плазме).

Манжету накачивают таким образом, чтобы давление в ней примерно на 20 мм рт. ст. превышало уровень САД. Этот момент можно определить по исчезновению пульса на лучевой артерии, а после этого давление снижают со скоростью приблизительно 2 мм рт. ст. в секунду. САД является давлением, при котором выслушиваются первые слабые, последовательные, постукивающие звуки (тоны Короткова, фаза I). ДАД является давлением, при котором выслушивается последний регулярный тон давления, после которого все звуки исчезают (тон Короткова, фаза V). Ниже фазы I по Короткову иногда имеется период тишины, который иногда называют *аускультаторным провалом*; в других случаях можно выслушать разнообразные звуки, включая свистящие удары (Коротков II), более четкие и громкие звуки (Коротков III) и приглушенный звук (Коротков IV). Если звуки продолжают выслушиваться до нулевого уровня давления, тогда IV фаза по Короткову регистрируется как ДАД.

Поскольку АД может отличаться на разных руках иногда до 10 мм рт. ст. (и более — при таких состояниях, как коарктация аорты), оно должно измеряться на обеих руках, по крайней мере, при первом визите пациента. Уровнем давления пациента считается более высокий показатель. Все показатели АД нужно округлять до ближайших 2 мм рт. ст., а не до ближайших 5 или 10 мм рт. ст., как часто делается на практике.

Имеется много источников вариабельности АД. Они включают плохую технику измерения, некалиброванные приборы для измерения, стрессорную обстановку при измерении или состояние возбуждения пациента, а также ситуации, когда пациент перед измерением давления курил, пил кофе или алкоголь. Часто ошибка медиков состоит в том, что они забывают попросить пациента снять одежду с тесными рукавами. Существенную вариабельность измерений АД разными медработниками можно свести к минимуму, если тщательно придерживаться правильной техники измерения.

Среди биологических колебаний давления имеются кратковременные, в основе которых лежат изменения в автономной нервной системе, и более медленные, циркадные колебания. Ночью, во время сна АД обычно снижается примерно на 15%. Оно повышается до дневных уровней за час или два перед пробуждением. Давление обычно достигает своего пика в послеобеденное время и вечером. Некоторые пациенты (так называемые *нон-дипперы*) имеют менее выраженное снижение АД во время сна, иногда оно вообще отсутствует; считается, что эти пациенты имеют более высокий риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания, более быстрого прогрессирования гипертензивного заболевания почек и даже когнитивной дисфункции. Противоположная ситуация, а именно чрезмерное снижение АД ночью, также сопровождается риском, особенно инсульта и ишемии миокарда. Резкое повышение давления в ранние утренние часы, после пробуждения от сна, также ассоциируется с большим числом сердечно-сосудистых катастроф, по сравнению с остальным периодом суток.

Об *эффекте белого халата* говорят, когда более высокие показатели АД выявляются в клинике или офисе врача, по сравнению с показателями, полученными дома либо самим пациентом, либо при использовании 24-часового амбулаторного мониторинга. Такая ситуация встречается довольно часто. О *гипертензии белого халата* говорят, когда в клинике или офисе уровень АД находится в пределах гипертензивных

уровней, но дома оно нормальное. Наилучшие сегодняшние доказательства свидетельствуют о том, что гипертензия белого халата сопровождается низким риском, но не является абсолютно безобидной клинической проблемой. Необходимо тщательно наблюдать за появлением у пациентов (1) признаков, требующих антигипертензивной терапии, особенно если при амбулаторном мониторинге АД или самостоятельном измерении давления дома его показатели превышают 130/85 мм рт. ст. или (2) критериев, свидетельствующих о повреждении органов-мишеней.

### **Начальное обследование пациента с гипертензией**

Начальное обследование пациентов с гипертензией преследует три цели: (1) найти ключи к выявлению вторичных причин гипертензии; (2) оценить повреждение органов-мишеней и (3) определить, имеются ли другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого необходимо внимательно собрать анамнез, выполнить полное физикальное обследование, получить некоторые базисные лабораторные анализы и записать электрокардиограмму (ЭКГ).

Первым шагом является установление диагноза устойчивой гипертензии. АД нужно измерить, по крайней мере, при двух разных визитах пациента. Если у пациента имеется гипертензия 1-й степени, разные измерения АД необходимо выполнить в течение одного месяца; если 2-й степени, в течение недели; но если у пациента тяжелая гипертензия, необходимо предпринять безотлагательные действия, чтобы завершить обследование и начать лечение гипертензии.

### **Вторичная гипертензия**

В таблице 1 представлены распространенные причины вторичной гипертензии. Если нет ни одной из этих причин, устанавливается диагноз первичной гипертензии. Термину *первичная гипертензия* нужно отдавать предпочтение перед термином *эссенциальная гипертензия*, поскольку последний является отражением устарелой и неправильной концепции, а именно, что гипертензия является «эссенциальной» или важной для достижения перфузии органов через артерии, суженные атеросклеротическим заболеванием.

Некоторые вторичные причины гипертензии зачастую можно распознать довольно легко. Например, к тому моменту, когда синдром Кушинга становится настолько тяжелым, чтобы вызвать гипертензию, клинические признаки обычно очевидны при физикальном обследовании. То же самое характерно для акромегалии. Многие случаи коарктации аорты определяются в неонатальном периоде или в детском возрасте. Однако большинство причин вторичной гипертензии необходимо исключить, анализируя анамнез пациента, проводя физикальное обследование, а также с помощью лабораторных исследований. В таблицах 2 и 3 предлагается простой и общепринятый подход к этому процессу. Некоторые наиболее распространенные причины вторичной гипертензии более подробно описаны в конце этого раздела.

### **Повреждение органов-мишеней**

#### **Сосудистая гипертрофия**

Термин *гипертрофия* (8, 9) относится к росту, вызванному увеличением *размера* клеток, а не их *числа*. (Увеличение числа клеток называется гиперплазией.) У взрослых сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК) находятся в состоянии относительного покоя и имеют чрезвычайно низкий (<5%) митотический индекс.

**Таблица 1**  
**Причины вторичной гипертензии**

Почечная паренхиматозная гипертензия
Реноваскулярное заболевание
Коарктация аорты
Патология надпочечников
Адренкортикальная гипертензия:
Минералокортикоидная гипертензия (например синдром Конна)
Глюкокортикоидная гипертензия (например синдром Кушинга)
Другие эндокринные расстройства
Гипотиреоз
Гипертиреоз
Гиперпаратиреоз
Акромегалия
Неврологические расстройства: повышенное внутричерепное давление
Применение препаратов, особенно оральных контрацептивов, экзогенных стероидов, эритропозина, циклоспорина, лакрицы, симпатомиметиков, кокаина, трициклических антидепрессантов, ингибиторов синтеза простагландинов (например нестероидные противовоспалительные средства препятствуют действию многих антигипертензивных препаратов), анаболических стероидов

**Таблица 2**  
**Обследование пациента с гипертензией:**  
**анамнез и физикальное исследование**

<i>Симптомы и признаки</i>	<i>Диагноз</i>
<b>Вторичная гипертензия</b>	
Новообразования в животе и на фланках	Поликистоз почек
Шум при аускультации живота	Реноваскулярная гипертензия
Замедленный или отсутствующий пульс над бедренной артерией, градиент АД между рукой и ногой	Коарктация аорты
Ожирение туловища, лунообразное лицо, пурпурные стрии, «бычий горб»	Синдром Кушинга
Тахикардия, тремор, бледность, потливость	Феохромоцитоме
Боли во фланках живота, частые позывы к мочеиспусканию, гематурия, простатизм, отеки	Почечное паренхиматозное заболевание
<b>Повреждение органов-мишеней</b>	
Зрение, исследование глазного дна	Ретинопатия
Одышка, утомляемость, признаки левожелудочковой недостаточности	Левожелудочковая недостаточность
Стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе	Ишемическая болезнь сердца
Симптомы и признаки очагового неврологического дефицита	Цереброваскулярное заболевание
Симптомы и признаки почечной недостаточности	Гипертензивная нефропатия
<b>Профиль факторов риска</b>	
Гипертензия, возраст, пол, индекс массы тела, семейный анамнез, курение, атеросклеротическое поражение коронарных, мозговых или периферических артерий, гипертрофия левого желудочка	

Однако у пациентов с гипертензией и атеросклерозом СГМК подвергаются фенотипической модуляции с гипертрофией и/или гиперплазией, измененной экспрессией рецепторов, измененным обменом липидов и миграцией клеток из медиа сосудов в субинтимальную зону сосуда, и в сосудах определяется повышенное отложение внеклеточного матрикса. Все это приводит к повышенной жесткости (сниженной податливости) артерий у пациентов с гипертензией. Диффузный артериосклероз при гипертензии усиливается с возрастом. На этот процесс может накладываться ускоренное развитие атеросклеротических бляшек.

**Таблица 3**  
**Обследование пациента с гипертензией:**  
**скрининговые лабораторные тесты**

<i>Тест</i>	<i>Обоснование</i>
Биохимия крови	
Азот мочевины крови	Нарушение функции почек
Креатинин	Нарушение функции почек
Калий	Первичный альдостеронизм Синдром Кушинга Почечная недостаточность
Кальций/фосфаты	Гиперпаратиреоз
Холестерин (общий, ЛПВП и ЛПНП), триглицериды, глюкоза, С-реактивный белок, мочевая кислота	Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
Тиреотропный гормон	Гипертиреоз Гипотиреоз
Анализ мочи	Заболевание почек
Электрокардиография	Гипертрофия левого желудочка
Общий анализ крови	Нужно выполнять всем новым пациентам

ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Факторы, стимулирующие гипертрофию или гиперплазию СГМК при гипертензии, включают эндотелин, который активирует подтипа ЕТА эндотелиновые рецепторы. В результате активируется внутриклеточный путь трансдукции с вовлечением фосфолипазы С, инозитол-1,4,5-трифосфата и 1,2-диацилглицерола. Другие факторы — высвобождение цитозольного кальция из эндоплазматического ретикулаума и, вероятно, активированная митогеном система протеинкиназы. Ангиотензин II, действуя через подтип рецепторов АТ<sub>1</sub>, имеет подобный путь внутриклеточной трансдукции. Другими гормонами или аутокринными или паракринными факторами, влияющими на рост СГМК, являются вазопрессин, катехоламины, инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста, каждый из которых стимулирует рост, а также оксид азота, предсердный натрийуретический пептид, эстрогены и простаглицлин, являющиеся ингибиторными факторами. Считается, что этот ингибиторный эффект является следствием усиления апоптоза, вызывая реверсию пролиферации СГМК. Многие исследования выявили уменьшение гипертрофии и гиперплазии СГМК у пациентов с гипертензией, принимающих препараты, которые ингибируют действие ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II типа АТ<sub>1</sub>) или кальция (блокаторы кальциевых каналов). Можно предположить, что те же эффекты будут возникать при использовании препаратов, усиливающих ингибиторные факторы, таких как ингибиторы нейтральной эндопептидазы, которые снижают распад предсердного натрийуретического пептида.

### **ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (10) при гипертензии является следствием механического воздействия, такого как хроническое повышение систолической постнагрузки на сердечные миофибриллы. Аналогично их влиянию на гипертрофию СГМК, развитию ГЛЖ способствуют также важные нейрогормональные стимулы, особенно ренин-ангиотензиновая система (ангиотензин II), симпатическая нервная система и другие факторы роста, перечисленные ранее при гипертрофии СГМК. Клиническое значение прогипертрофических эффектов ангиотензина II, например,



заключается в том, что ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II типа АТ<sub>1</sub> позволяют предупредить или даже вызвать обратное развитие ГЛЖ в большей степени, чем антигипертензивные препараты, также снижающие АД, но не оказывающие непосредственного эффекта на миокардиальные клетки (11). Это очень важно, поскольку ГЛЖ оказывает крайне отрицательный эффект на прогноз пациентов с гипертензией.

У пациентов с ГЛЖ (и многих пациентов с гипертензией, но без ГЛЖ) обычно выявляют диастолическую дисфункцию: их левый желудочек является более жестким (то есть менее податливым) и, таким образом, во время диастолы требуется более высокое давление для его расширения. У этих пациентов могут отмечать одышку (вторично к повышенному давлению наполнения в легочных венах), расширение левого предсердия, четвертый тон сердца, а также более выраженный позднедиастолический кровоток через митральный клапан (волна А), чем раннедиастолический кровоток (волна Е). ГЛЖ может прогрессировать в направлении синдрома систолической дисфункции и дилатационной кардиомиопатии с застойной сердечной недостаточностью.

### **Инфаркт миокарда и инсульт (12, 13)**

Гипертензия является существенным фактором риска возникновения как острого инфаркта миокарда, так и инсульта. Обе ситуации ассоциируются с индуцированной гипертензией сосудистой гипертрофией и/или гиперплазией, эндотелиальной дисфункцией и ускоренным развитием атеросклероза, вызванного миграцией СГМК в субинтиму, субэндотелиальной инфильтрацией моноцитами, отложением холестерина и его окислением, а также кальцификацией. Дополнительными элементами при остром инфаркте миокарда являются разрыв бляшки, адгезия и агрегация тромбоцитов, а также тромбоз. У пациентов с гипертензией существенно повышается риск коронарных событий, поскольку у них имеется неблагоприятная комбинация сниженной доставки кислорода и повышенной потребности в нем миокарда. Ограничение доставки кислорода является следствием либо сниженного коронарного кровотока, либо, что случается чаще, сниженной способности артериосклеротических коронарных артерий к вазодилатации (сниженный резерв коронарного кровотока) в ответ на повышенную потребность в кислороде при ГЛЖ или повышенное сопротивление выбросу из левого желудочка.

Однако патогенез инсультов намного более разнообразен. Гипертензия — основная причина инсульта. При гипертензии около 80% случаев инсульта являются ишемическими и около 15% — геморрагическими. Снижение церебрального кровотока вследствие стеноза артерии или тромбоза может вызвать любую степень повреждения мозговой ткани — от бессимптомной и изолированной гибели нейронов до огромного инфаркта и кавитарного некроза. Распространенность ишемического повреждения зависит от длительности и интенсивности ишемии. В свою очередь, эти два фактора зависят от эффективности коллатеральной циркуляции и сердечного выброса. Геморрагический инсульт при гипертензии, вероятно, является следствием разрыва микроаневризм небольших внутрицеребральных артерий. Гипертензия также может вызывать фокальное повреждение небольших внутрицеребральных артерий (липогиалиноз), проявляющееся окклюзией сосудов и образованием небольших ишемических полостей в мозге, известных как *лакунарные инфаркты*, часто выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с сосудистой деменцией. Наконец, гипертензия является фактором риска мозговых аневризм и субарахноидального кровоизлияния.

## **ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Гипертензивная энцефалопатия (14) представляет собой острый синдром тяжелой гипертензии, цереброваскулярной дисфункции и неврологического нарушения, быстро разрешающийся при лечении. В основе патофизиологического механизма этого синдрома лежит сегментарная дилатация вдоль церебральных артериол (в виде цепочки сосисок); когда при тяжелой гипертензии превышает способность сосудов к ауторегуляции, сегменты сосуда растягиваются и дилатируются. После этого происходит просачивание жидкости в периваскулярную ткань. В результате возникает отек и синдром гипертензивной энцефалопатии. Клинические особенности включают признаки энцефалопатии (головная боль, тошнота, сильная рвота, помутнение зрения, сонливость, дезориентация, судороги, кома). Они сочетаются с тяжелой гипертензией. Может выявляться отек диска зрительного нерва, обычно с кровоизлияниями и экссудатами в сетчатке. В сетчатке можно увидеть артерии в виде «цепочки сосисок». Дифференциальный диагноз включает инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральную гематому, опухоль мозга, энцефалит и эпилепсию. Эти заболевания обычно удается идентифицировать с помощью их отличительных клинических черт и компьютерной томографии. Подобная клиническая картина ассоциируется с приемом таких препаратов, как внутривенные амфетамины и кокаин, с приемом внутрь тирамина пациентами, принимающими ингибиторы моноаминоксидазы, а также с наличием волчаночного васкулита, полиартериита или уремической энцефалопатии.

## **СВЯЗАННОЕ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК**

Гипертензия является как причиной, так и следствием гломерулосклероза — характерной патологической черты прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 40) (15, 16). Это вторая после диабета причина конечной стадии заболевания почек, особенно у чернокожих пациентов. Около 15% пациентов с первичной гипертензией имеют микроальбуминурию. Эта находка у любого пациента является предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска, но неизвестно, возникнет ли у этих пациентов гипертензивная нефропатия. Патологические изменения при гипертензивном повреждении почек — утолщение интимы сосудов, а также фиброз и гиалиноз артериол (артериосклероз). Может выявляться фокальный гломерулосклероз с атрофическими канальцами. Механизмы гипертензивного повреждения почек связаны с ишемией и повышением гломерулярного капиллярного давления. Другие механизмы, роль которых четко не определена, включают наличие свободных радикалов кислорода, дисфункцию эндотелиальных клеток гломерулярных капилляров и протеинурию, индуцированную повышенным давлением в гломерулярных капиллярах. Однако у некоторых авторов вызывает сомнение причинная взаимосвязь между гипертензией и заболеванием почек, они высказывают предположение, что фокальный гломерулосклероз всегда является первичным.

## **ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ**

В таблице 4 обобщены особенности гипертензивной ретинопатии (17) согласно классификации Keith и Wagener, впервые предложенной в 1939 году. Глазное дно нужно исследовать у каждого нового пациента с гипертензией; при определенной практике это исследование зачастую можно выполнять без дилатации зрачков. Наличие кровоизлияний, экссудатов или отека диска зрительного нерва должно заставить врача назначить более раннюю и агрессивную терапию. Помимо ретинопатии, может

**Таблица 4**  
**Классификация гипертензивной ретинопатии**  
**по Кейту-Вагенеру (Keith-Wagener)**

Степень	Соотношение между артериями и венами	Кровоизлияния	Экссудаты	Отек диска зрительного нерва	Другие признаки
Норма	3 : 4	0	0	0	
I степень	1 : 2	0	0	0	
II степень	1 : 3	0	0	0	
III степень	1 : 4	+	+	0	Артериолы по типу «медной проволоки», сдавливание артериолами вен, артериолы по типу «серебряной проволоки»
IV степень	1 : 4	+	+	+	

0 — отсутствует; + — присутствует, по крайней мере, одно/один.

возникать гипертензивная хороидопатия, но это бывает редко. Кроме повреждений, представленных в таблице 4, гипертензия ассоциируется с повышенной частотой развития окклюзии центральной вены сетчатки, наличием пятен в виде комков ваты или цитоидных тел (области инфаркта в сетчатке), капиллярными микроаневризмами (более распространены у пациентов с диабетом), артериолярными макроаневризмами и большими кровоизлияниями в виде языков пламени. Поскольку гипертензия часто ассоциируется с диабетом, то это увеличивает частоту развития диабетической ретинопатии.

### НЕОТЛОЖНЫЕ И УРГЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Неотложные состояния при гипертензии* являются ситуациями, при которых тяжелая гипертензия ассоциируется с острым или быстро прогрессирующим повреждением органов-мишеней. Это состояние иногда называют *злокачественной гипертензией* или *ускоренной злокачественной гипертензией*. Распространенной, но не универсальной его чертой является отек диска зрительного нерва (IV степень ретинопатии). Механизм зачастую крайне высокого АД, сопровождающегося быстрым ухудшением функции органов-мишеней, неизвестен; предполагают, что происходит повреждение сосудистого эндотелия с пролиферацией миоинтимы и вызванный повышенным давлением натрийурез, приводящий к гиповолемии с активацией вазоконстрикторных гормонов, таких как катехоламины, эндотелин и ренин-ангиотензиновая система. При этом активность ренина плазмы, как правило, очень высокая. Обычно, но не всегда ДАД превышает 120 мм рт. ст. и есть, по крайней мере, один из признаков быстрого повреждения органов-мишеней, а именно цереброваскулярной системы (гипертензивная энцефалопатия, инсульт), сердца (острая левожелудочковая недостаточность, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты) или острая почечная недостаточность. Очевидно, эти пациенты требуют назначения ургентной терапии с помощью парентеральных антигипертензивных средств (см. раздел 33). В то же время, нужно предпринять меры предосторожности, чтобы не снизить среднее АД слишком быстро или ниже нижней границы цереброваскулярной ауторегуляции, что может индуцировать ишемический инсульт. *Ургентные состояния при гипертензии* описываются как ситуации с очень высоким АД (САД >180 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.), но не связанные с тяжелыми симптомами или острым прогрессированием повреждения органов-мишеней. При таких состояниях АД нужно снижать без промедления с помощью пероральных средств.

### **Профиль факторов риска**

Третьей целью начального обследования пациента с гипертензией является получение полной картины сердечно-сосудистых факторов риска у данного пациента; необходимо выяснить, какие факторы риска, кроме гипертензии, у него присутствуют. Существует группа атерогенных факторов риска, которые часто сопровождают гипертензию, и он называется «метаболический синдром». Данная группа состоит из гипертензии, абдоминального ожирения (окружность талии у мужчин >102 см, женщин >88 см), дислипидемии (триглицериды >1,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин, резистентность к инсулину или непереносимость глюкозы (глюкоза крови натощак >6,1 ммоль/л)), провоспалительное состояние (повышенный уровень С-реактивного белка) и протромботическое состояние (повышенный уровень в плазме ингибитора активатора плазминогена 1-го типа) (18). Другие мощные факторы риска включают возраст, пол, курение, холестерин липопротеинов низкой плотности, положительный анамнез преждевременных сердечно-сосудистых событий у родственников первой степени родства, ГЛЖ и гиперурикемию. Совсем недавно было выявлено, что предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются гомоцистеин, фибриноген, фактор VII, тканевой активатор плазминогена и липопротеин(a). Они обсуждаются более подробно в разделе 1.

### **ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

По большей части причины вторичной гипертензии (см. подраздел «Распространенные причины вторичной гипертензии») хорошо охарактеризованы и их патофизиологические механизмы достаточно понятны. Однако с этими причинами связывают лишь 5–10% всех случаев гипертензии, наблюдаемых врачами. У остальных 90–95% случаев причины первичной гипертензии плохо объяснимы. Поэтому на изучении патогенеза первичной гипертензии были сосредоточены огромные усилия исследователей. При этом использовались как модели животных, так и пациенты, а с недавнего времени — мощные инструменты клеточной и молекулярной биологии. В результате получено множество механизмов и теорий, поддерживающих концепцию «мозаики механизмов», созданную Irvine Page; не все из них являются взаимоисключающими. Каждый механизм действует в различных органах и на различных уровнях организации. Представляем краткий и выборочный обзор этой проблемы.

#### ***Генетическая предрасположенность***

Моногенные синдромы описаны в подразделе о вторичной гипертензии. Первичная гипертензия также имеет тенденцию передаваться в семьях, но специфический генотип не был идентифицирован. Предполагались различные ассоциации, но ни одна из них не была подтверждена. Эти ассоциации включают мутации в генах для ангиотензиногена, ренина, 11 $\beta$ -гидроксилазы, альдостероновой синтазы и  $\alpha_1$ -адренорецепторов; негативную ассоциацию с трансформирующим фактором роста  $\beta_1$  и протеином аддуцином, влияющим на совокупность цитоскелета на основе актина; полиморфизм приблизительно в 25 генах, включая гены для ангиотензиногена, АПФ и рецептора ангиотензина II 1-го типа.

#### ***Повышенный сердечный выброс***

АД пропорционально сердечному выбросу (СВ) и общему периферическому сопротивлению (ОПС). Некоторые молодые пациенты с «пограничной гипертензией»

имеют гиперкинетический тип циркуляции с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и СВ (рис. 1). Это, в свою очередь, может быть следствием повышенной преднагрузки, ассоциирующейся с повышенным объемом крови, или повышенной сократимости миокарда. ГЛЖ была также описана у пока нормотензивных детей родителей с гипертензией. Это наблюдение позволяет предположить, что ГЛЖ является следствием не только повышенного АД, но и воздействия специфических механизмов, таких как симпатическая нервная система или ренин-ангиотензиновая система, вызывающих одновременно и ГЛЖ, и гипертензию. У пациентов со «зрелой» первичной гипертензией СВ находится в норме, а ОПС повышено. Переключение с повышенного СВ на повышенное ОПС может быть следствием ауторегуляторной вазоконстрикции в ответ на гипоперфузию органа. После этого гипертензия становится самоподдерживающимся состоянием вследствие ускоренного развития атеросклероза. У пациентов с установленной первичной гипертензией объем плазмы обычно нормальный или несколько ниже нормы. Однако некоторые исследователи предположили, что объемы плазмы у этих пациентов все же несколько выше, чем можно ожидать при повышенном АД, которое должно вызывать существенный прессорный натрийурез и диурез.

### **Чрезмерное количество натрия в диете**

Мы потребляем во много раз больше натрия, чем это необходимо. Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные доказательства свидетельствуют о связи между потреблением соли и гипертензией. Чрезмерное потребление натрия активирует определенные прессорные механизмы (такие как увеличение количества внутриклеточного кальция и катехоламинов плазмы, а также повышение регуляции рецепторов ангиотензина II 1 типа) и усиливает резистентность к инсулину. Около половины пациентов с гипертензией особенно чувствительны к соли (определяется по повышению АД, индуцированному нагрузкой натрием), по сравнению с примерно четвертью нормотензивных пациентов из группы контроля. Чувствительность к натрию усиливается с возрастом и в значительной степени обусловлена генетическими факторами. Механизм чувствительности к натрию может состоять в задержке натрия почками (см. далее). Более чем 100 исследований выявили, что у гипертензивных пациентов, снизивших потребление натрия приблизительно до 100 ммоль в день, среднее АД снизилось на 5/2 мм рт. ст.

### **Задержка натрия почками**

Предполагают, что существует четыре механизма задержки натрия почками при гипертензии: перенастройка кривой давление-натрийурез в почках, эндогенный ингибитор натриевого насоса, чрезмерно высокие уровни ренина и уменьшение количества нефронов.

Патологический обмен натрия в почках может быть следствием сдвига вправо кривой давление-натрийурез в почке (рис. 2) (19). Когда АД повышено, нормальная почка выделяет большее количество соли и воды; баланс обычно достигается при среднем перфузионном давлении около 100 мм рт. ст., при котором экскреция натрия составляет приблизительно 150 мЭкв/день. Повышенное потребление соли транзитивно повышает АД. Прессорный натрийурез эффективно приводит общее количество натрия в организме в норму. У пациентов с первичной гипертензией эта кривая давление-натрийурез переключена на более высокое АД, предотвращая возвращение АД к норме. Имеются некоторые доказательства, полученные на



Рис. 1. Гемодинамический и почечный контроль АД. ЧСС — частота сердечных сокращений.

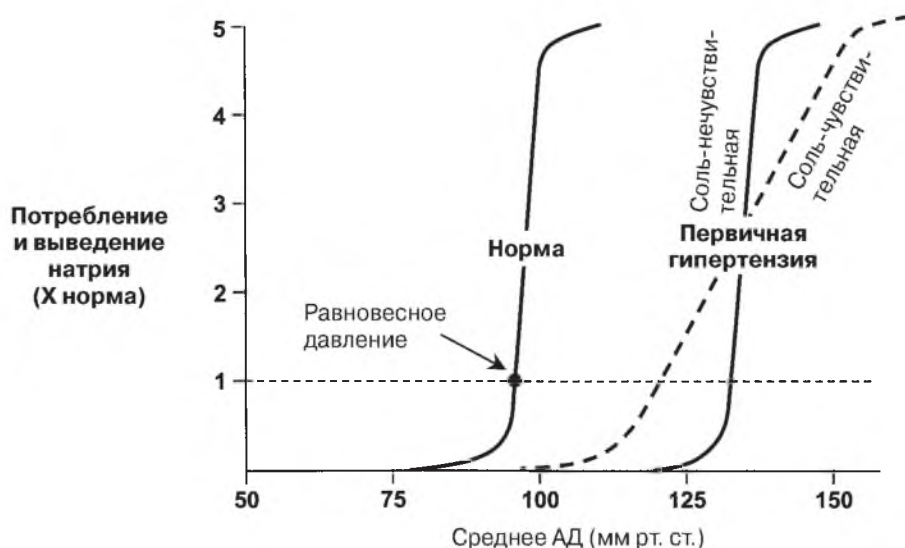


Рис. 2. Взаимосвязь стабильного состояния между артериальным давлением и потреблением/выведением натрия у лиц с нормальным АД и у пациентов с соль-чувствительной или соль-нечувствительной гипертензией. В норме повышенное потребление натрия приводит к небольшому повышению среднего АД, которое является достаточным для увеличения выведения натрия через прессорный натрийурез. Таким образом, возобновляется «давление равновесия». При соль-нечувствительной гипертензии крутой подъем кривой сохраняется, но она смещена вправо (то есть перенастроена на более высокое среднее АД). При соль-чувствительной гипертензии происходит смещение вправо и уплощение кривой, таким образом, нагрузка натрием повышает АД в большей степени. (Модифицировано из источника 33.)

определенных моделях животных и у человека, того что сдвиг вправо кривой давление-натрийурез является наследственно обусловленным.

Вариацией этой темы является роль гормонального медиатора чувствительности к соли, ингибитора натриевого насоса, эндогенного убаина, который секретируется корой надпочечников и вызывает натрийурез у животных в условиях перегрузки натрием (20). Задержка натрия почками стимулирует высвобождение убаина, который через ингибирование натриевого насоса увеличивает внутриклеточное содержание натрия. В свою очередь, ингибируется  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  обмен. Увеличение количества внутриклеточного кальция приводит к повышению сосудистого тонуса и сосудистой гипертрофии. Это обсуждается далее в подразделе «Патологический ионный транспорт через клеточную мембрану».

Некоторые исследователи полагают, что более важной ролью почки является генерирование большего количества ренина в ишемизированных нефронах, как следствие вазоконстрикции афферентной артериолы или структурного сужения просвета (21). У некоторых пациентов с первичной гипертензией отмечают повышенную активность ренина плазмы. Однако даже нормальные уровни ренина могут быть слишком высокими, если учесть, что гипертензия угнетает активность ренина (22). Другие исследователи сделали предположение, что гипертензия может возникать вследствие врожденного уменьшения количества нефронов или площади фильтрационной поверхности на один клубочек. Это ограничивает способность почки выделять натрий и приводит к повышению АД. В результате возникает деструкция еще большего числа гломерул, формируя порочный цикл гипертензии и почечной гломерулярной дисфункции. Эту идею подтверждает наблюдение: у лиц, рожденных с низкой массой, во взрослом возрасте существует большая вероятность возникновения гипертензии.

### **Повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы**

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы, биосинтез и эффекты ангиотензина II и трансдукция сигнала ангиотензина II в СГМК описаны в разделе 44. Активность ренина плазмы практически всегда низкая у пациентов с первичным альдостеронизмом, высокая — при реноваскулярной или ускоренной злокачественной гипертензии и низкая, нормальная либо высокая – при первичной гипертензии. Можно ожидать, что первичная гипертензия с задержкой натрия будет вызывать угнетение уровней ренина плазмы; при данных обстоятельствах «нормальные» показатели являются чрезмерно высокими. Для этого были предложены три объяснения. Первое, цитировавшееся ранее, состоит в том, что популяция ишемических нефронов вырабатывает чрезмерное количество ренина. Второе указывает на то, что симпатическая гиперактивность, ассоциирующаяся с первичной гипертензией, стимулирует  $\beta$ -адренергические рецепторы в юктагломерулярном аппарате нефрона, активируя высвобождение ренина. Третье объяснение предполагает, что многие пациенты с несоответственно нормальными или даже высокими уровнями ренина имеют дефекты регуляции взаимосвязи натрия и ренин-ангиотензиновой системы, то есть являются «немодуляторами». Это вызывает патологические реакции надпочечников и почек на нагрузку солью; в частности, нагрузка солью не уменьшает количества ангиотензина II (23). Низкорениновая гипертензия в основном является следствием объемной перегрузки. В редких случаях ее появление объясняется гиперальдостеронизмом (см. ниже), или чрезмерным количеством 18-гидроксированных стероидов, или высокими уровнями кортизона вследствие ингибирования

11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. При высоко- или норморениновой гипертензии более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем при низких уровнях ренина. Также предполагают, что ввиду наличия вазоконстрикции при высоко- и норморениновой гипертензии, средством первого выбора при лечении должен быть препарат, являющийся антагонистом ренин-ангиотензиновой системы. В то же время, поскольку при низкорениновой гипертензии отмечают объемную перегрузку, нужно применять в первую очередь диуретик.

### ***Повышенная симпатическая активность***

Имеется большое количество доказательств гиперактивности симпатической системы у пациентов с первичной гипертензией. ЧСС и ударный объем повышены, по крайней мере, в ранней, лабильной фазе повышения АД. Кроме того, по крайней мере, часть повышенного сопротивления сосудов в фазе установившейся гипертензии может быть следствием повышенного симпатического тонуса. Не вызывает удивления то, что психогенный стресс предрасполагает к высокому АД, а психическое напряжение вызывает гипертензию. Чувствительность барорецепторов снижена у некоторых пациентов с гипертензией, предположительно, вследствие артериосклеротической жесткости сосудов, в которых имеются барорецепторы. Таким образом, определенное повышение АД снижает ЧСС меньше, чем это происходило бы в норме. У других пациентов имеется перенастройка барорецепторного рефлекса. А именно, барорецепторные рефлексы у них работают нормально, но вокруг более высокой исходной величины АД.

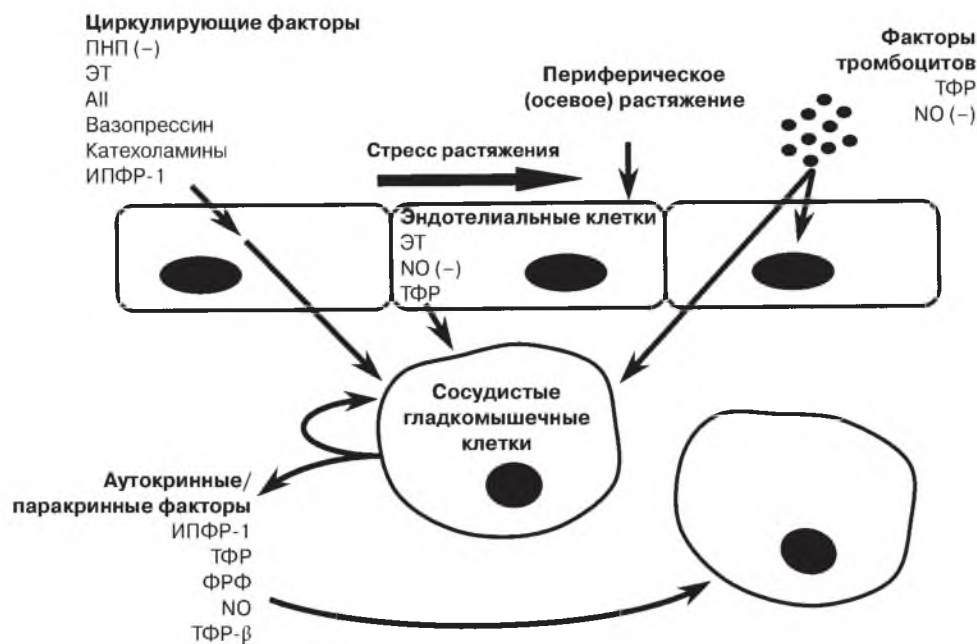
### ***Повышенное периферическое сопротивление сосудов***

Большую часть периферического сопротивления составляют небольшие артерии и артериолы, но у человека сложно исследовать микрососудистое русло. Намного легче исследовать большие артерии, особенно с помощью неинвазивных методов, в частности ультразвукографии. Мы можем выполнять морфологические измерения, в частности, оценивать толщину стенки и соотношение стенка/просвет, а также оценивать физиологические процессы, такие как податливость или растяжимость (изменение диаметра просвета или его площади на единицу изменения давления). У пациентов с гипертензией очень часто отмечают большие артерии (например плечевые, сонные, бедренные), стенка которых утолщена (вследствие гипертрофии, повышенного соотношения стенка/просвет) и жесткость которых повышена (вследствие сниженной податливости). Эти эффекты являются следствием гипертрофии СГМК в меди. Меньшие артерии, вероятно, подвергаются либо гиперплазии, либо ремоделированию. В результате происходит изменение расположения существующих клеток вокруг меньшего просвета. Факторы роста, с которыми связаны эти изменения, приведены на рисунке 3 и обсуждаются более подробно в разделе 4.

### ***Патологический ионный транспорт через клеточную мембрану***

Поскольку концентрацию катионов в эритроцитах измерить очень легко, и вследствие этого можно легко оценить кинетику трансмембранного потока катионов, то много литературы посвящено нарушениям транспорта катионов при первичной гипертензии. Существует общее согласие относительно снижения активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазного насоса (насос выкачивает из клетки Na<sup>+</sup>), вероятно, вследствие избытка





**Рис. 3.** Стимулы роста гладкой мускулатуры сосудов. ПНП — предсердный натрийуретический пептид; ЭТ — эндотелин; АII — ангиотензин II; ТФР — тромбоцитарный фактор роста; NO — оксид азота; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ — фактор роста фибробластов; ТФР-β — трансформирующий фактор роста β; (-) — ингибиторный эффект относительно гипертрофии/гиперплазии.

эндогенного ингибитора убаина (см. подраздел о задержке натрия в почках). Может также повышаться активность антипортера  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  обмена (который закачивает  $\text{Na}^+$  в клетку). Оба механизма повышают внутриклеточное содержание натрия. Эта высокая внутриклеточная концентрация натрия (и низкий уровень рН внутри клетки) ингибирует обмен  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  (в норме  $\text{Na}^+$  движется внутрь, а  $\text{Ca}^{2+}$  наружу), увеличивая внутриклеточное содержание  $\text{Ca}^{2+}$ , который повышает сосудистый тонус и стимулирует гипертрофию. Гиперактивность  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  обменника в клетках проксимальных канальцев почек может также вызвать повышенную реабсорбцию натрия и увеличение внутрисосудистого объема (24).

### Эндотелиальная дисфункция

Нарушение биосинтеза, или высвобождения оксида азота (эндотелиальный фактор расслабления сосудов), было описано в моделях гипертензии у животных и при гипертензии у человека (9). Эндотелин, состоящий из 21 аминокислоты, является вазоконстриктором, синтезируется эндотелиальными клетками. Он присутствует в повышенных количествах в плазме у пациентов с гипертензией. Также может происходить паракринное высвобождение эндотелина из эндотелиальных клеток, в которых он синтезируется, в направлении СГМК, где он оказывает свое действие. У пациентов с гипертензией имеется усиленная вазоконстрикторная реакция на эндотелин, а также усиленная экспрессия в эндотелии гена эндотелина. Простагландин  $\text{H}_2$  и тромбоксан  $\text{A}_2$  являются другими вазоконстрикторами, синтезируемыми эндотелиальными клетками (см. раздел 4).

### **Резистентность к инсулину и гиперинсулинемия**

Гипертензия более распространена у людей с ожирением, возможно, вследствие резистентности к инсулину и возникающей при этом гиперинсулинемии (25). Механизм, через который резистентность к инсулину или гиперинсулинемия повышают АД, не определен. Возможными механизмами являются усиление реабсорбции натрия и воды в почках, повышение активности ренин-ангиотензиновой или симпатической нервной систем, а также сосудистая гипертрофия; все эти механизмы четко установлены для инсулина. Хотя физиологическая роль резистентности к инсулину и гиперинсулинемии была изучена наиболее интенсивно при синдроме ожирения, гипертензии и диабета, подобные патологические эффекты инсулина были описаны у пациентов с гипертензией и нормальной массой тела, не имеющих диабета. Лептин, гормон, продуцируемый жировыми клетками, стимулирует симпатическую нервную и ренин-ангиотензиновую системы, также является натрийуретиком, поэтому его роль при гипертензии еще четко не установлена.

### **Другие возможные механизмы**

В поддержку других изученных возможных механизмов имеются более или менее убедительные доказательства. Среди них следует отметить патологические типы биосинтеза или секреции адренокортикальных гормонов в ответ на разнообразные стимулы; адреномедуллин (адреномедуллярный вазодилататорный пептид); калликреин-кининовую систему, включая брадикинин; другие вазоактивные пептиды (натрийуретический пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, нейропептид Y, опиоидные пептиды, вазопрессин); допамин; серотонин; простагландины; медуллипин (реномедуллярный вазодепрессорный липид). Помимо всех постулированных механизмов первичной гипертензии, многие другие факторы могут способствовать высокому АД у чувствительных лиц. Например, повышенное содержание кальция в моче при низкой концентрации кальция в плазме, дефицит калия и магния, курение, чрезмерное потребление кофеина или алкоголя, физическая неактивность и гиперурикемия.

### **РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Слово «распространенные» является преувеличением. При грубой оценке лишь примерно у 5% всех пациентов с гипертензией можно выявить конкретную причину этого состояния. Поэтому их состояние можно квалифицировать как *вторичную гипертензию*. Критически важно распознавать эти состояния, если они возникают, поскольку многие можно вылечить — хирургическим путем или некоторыми другими методами.

### **Реноваскулярная гипертензия**

Гипоперфузия почки, возникающая в результате реноваскулярного заболевания, является причиной примерно 1% всех случаев гипертензии. Однако она с намного большей вероятностью может быть причиной быстрого прогрессирования, развития ускоренной или злокачественной гипертензии либо ее ассоциации с атеросклерозом коронарных, сонных или периферических артерий (26-28). Механизм реноваскулярной гипертензии был четко установлен на моделях животных (исследования основывались на моделях, разработанных Harry Goldblatt в 1930 году). При частичной окклюзии обеих почечных артерий у собаки, вызванной с помощью клемм, либо когда одна артерия частично пережата, а другая почка удалена, разви-

вается длительная гипертензия. Модель с двумя клеммами на двух почках напоминает двухстороннюю реноваскулярную гипертензию, а животное с одной клеммой на единственной почке является моделью реноваскулярной гипертензии в сочетании с хроническим паренхиматозным заболеванием почки. Более полезной моделью для распространенной формы реноваскулярной гипертензии, одностороннего стеноза почечной артерии, является модель с одной клеммой у животного с двумя почками.

## МЕХАНИЗМЫ

*Двухсторонняя реноваскулярная гипертензия и реноваскулярная гипертензия (односторонняя или двухсторонняя) с хроническим паренхиматозным заболеванием почек* имеют подобные механизмы. Сниженное внутрпочечное сосудистое давление приводит к повышенной секреции ренина из юктагломерулярного аппарата и вследствие этого — к повышенной активности ангиотензина II и альдостерона. Системная вазоконстрикция, вызванная ангиотензином II, повышает АД (ренин-зависимая гипертензия). Однако со временем зависимость системной гипертензии от ренина-ангиотензина ослабевает, поскольку происходит прогрессирующая задержка натрия и воды, приводящая к увеличению внеклеточного объема жидкости, объема крови и АД. Задержка натрия и воды является следствием уменьшения функциональной массы почки в результате сниженного перфузионного давления, с ассоциированным сдвигом вправо кривой давление-натрийурез (см. рис. 2). Она является вторичной к эффектам ангиотензина II, таким как вазоконстрикция внутрипочечных сосудов, повышенная реабсорбция натрия в канальцах и повышение уровня альдостерона. На этой стадии гипертензия в основном объем-зависимая. С прогрессирующим уменьшением высвобождения ренина и циркулирующих уровней ангиотензина II баланс соли и воды возобновляется, но за счет высокого АД.

Этот двойной механизм имеет важное терапевтическое значение. Терапия вазодилататорами еще больше снижает перфузионное давление почки и усугубляет задержку натрия и воды. Диуретики снижают объем внеклеточной жидкости и усиливают активность ренин-ангиотензиновой системы. Вазодилататоры в комбинации с истощением объема жидкости могут снизить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и даже могут вызвать острую почечную недостаточность. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II также могут быть опасными, поскольку они устраняют селективное вазоконстрикторное действие ангиотензина II на эфферентные артериолы, позволяющее поддержать гломерулярное фильтрационное давление.

*Распространенность односторонней реноваскулярной гипертензии* намного больше, чем двухстороннего стеноза. В этом случае почка со стенозированной артерией высвобождает ренин, повышающий циркулирующие уровни ангиотензина II, в результате чего повышается АД. Такая гипертензия должна увеличить экскрецию натрия в почке без стеноза, что позволяет вернуть к норме уровень АД. Однако эффект прессорного натрийуреза (см. рис. 2) ослаблен вследствие повышенных уровней ангиотензина II, в результате опосредованной через ангиотензин II и альдостерон реабсорбции натрия, а также вызванной ангиотензином II вазоконстрикции почечных сосудов, приводящей к снижению почечного кровотока и СКФ. Поскольку давление дистально от места стеноза никогда полностью не возвращается к норме, даже при высоком системном АД, уровни ренина и ангиотензина II остаются высокими и гипертензия является «ренин-зависимой».

Лечение пациентов с односторонней реноваскулярной гипертензией ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II снижает гломерулярное

филтрационное давление и СКФ в стенозированной почке, но увеличивает почечный кровоток и СКФ в нестенозированной почке. У некоторых пациентов длительная гипертензия, вызванная односторонним реноваскулярным заболеванием, может вызвать гипертензивное повреждение гломерул в нестенозированной почке, что еще больше ухудшает почечную функцию и усиливает гипертензию. У данных пациентов ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут еще больше ухудшать почечную функцию по причинам, описанным ранее.

### **ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

Наиболее распространенной причиной реноваскулярной гипертензии является атеросклеротический стеноз главной почечной артерии. Поражаются пациенты старших возрастных групп. У них обычно также имеется заболевание артерий другой локализации. Другим состоянием является фибромускулярная дисплазия, которую подразделяют на интимальную фиброплазию, медиальную фибромускулярную дисплазию и периадвентициальный фиброз. Из них наиболее распространенной является медиальная фибромускулярная дисплазия (или медиальная фиброплазия) — состояние, обычно выявляемое у молодых женщин. Другими редкими причинами являются аневризмы почечной артерии, эмболии, а также артериит Такаясу и другие васкулиты.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Единственную уникальную клиническую находку, шум при аускультации живота, удастся выявить лишь у половины пациентов со стенозом почечной артерии. В целом, стеноз почечной артерии нужно заподозрить при тяжелой гипертензии, ассоциирующейся с любым из перечисленного: прогрессирующая почечная недостаточность, рефрактерность к агрессивному лечению, другие доказательства окклюзивного поражения артерий, выраженная гипертензия у молодых женщин, а также у пациентов, у которых уровень креатинина сыворотки быстро повышается после начала приема ингибитора АПФ. Лабораторные данные часто включают протеинурию, повышенные уровни ренина и альдостерона, а также низкий уровень калия в сыворотке.

### **ДИАГНОСТИКА**

Наиболее эффективным относительно затрат скрининговым тестом является цветовая доплеровская ультрасонография. Более традиционный метод скрининга — радиоизотопное сканирование почек с каптоприловой пробой. При стенозе почечной артерии наблюдают сниженный захват почками Технеция-99m диэтилэнетриамин пентаацетовой кислоты ( $^{99m}\text{Tc}$ -ДТРА) или сниженную экскрецию почками Йода-121 ( $^{121}\text{I}$ ) гиппурата или  $^{99m}\text{Tc}$ -меркаптоацетилтриглицина ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3). Можно достичь дальнейшего снижения почечной функции после применения единственной дозы ингибитора АПФ каптоприла. В случае положительных данных ультрасонографии или сканирования почек с каптоприловой пробой нужно выполнить усиленную гадoliniем магнитно-резонансную ангиографию или спиральную компьютерно-томографическую (КТ) ангиографию. Другие полезные визуализационные методы включают дигитальную (цифровую) субтракционную внутривенную ангиографию и артериографию почечных артерий. При разнообразных других тестах выявляют гиперсекрецию ренина из гипоперфузированной почки; к ним относятся активность ренина в плазме (АРП) периферической крови, АРП периферической крови при каптоприловой пробе, а также соотношение уровней ренина в почечных венах (соотношение АРП между двумя почечными венами; диагностическим является соотношение  $>1,5:1$ ).

## ЛЕЧЕНИЕ

Для большинства пациентов лечением выбора является ангиопластика почечной артерии или хирургическое вмешательство. Однако, если гипертензия очень хорошо контролируется и почечная функция не снижается при регулярном мониторинге, можно ограничиться применением антигипертензивных препаратов. Нельзя применять ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

### **Почечная паренхиматозная гипертензия (29)**

Почечная паренхиматозная гипертензия подробно обсуждается в разделе 40. Почечные заболевания являются наиболее распространенной причиной вторичной гипертензии. Она развивается у 80% пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Первичная гипертензия также повреждает почки; в США среди причин конечной стадии заболевания почек гипертензия уступает лишь диабету. Поэтому гипертензия является как причиной, так и следствием заболевания почек. Часто присутствует порочный круг: гипертензия вызывает повреждение почек, которое усугубляет гипертензию.

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ**

Были идентифицированы следующие патофизиологические механизмы.

**Гломерулярная гипертензия.** Высокое системное АД может передаваться на гломерулярные капилляры, особенно если ауторегуляторная вазоконстрикторная реакция афферентных артериол нарушена. Это приводит к повышению фильтрационного давления, а также к повышению скорости фильтрации в индивидуальных гломерулах, повышению давления внутри капсулы Боумена и повреждению гломерулярных эпителиальных клеток. В результате этого происходит просачивание протеина через гломерулярную мембрану и он может повреждать канальцевые клетки. В конце концов, повреждение почек приводит к снижению СКФ во всей почке, задержке натрия и воды и ухудшению течения гипертензии.

**Количество натрия и объем жидкости в организме.** Выраженное снижение СКФ (<50 мл/мин) вызывает задержку натрия и увеличение объема жидкости в организме и, как следствие, повышение СВ. Нарушение гомеостаза натрия также может быть следствием повышенного количества эндогенного убаин-подобного натрий-уретического фактора, ингибирующего  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазный насос}$ .

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система активируется при ХПН вследствие диффузной внутрпочечной ишемии. Альдостерон способствует задержке натрия. Однако, в конце концов, увеличивающийся объем жидкости угнетает высвобождение ренина, и АРП может возвратиться к норме. Однако даже «нормальные» концентрации ренина в плазме являются слишком высокими относительно статуса баланса натрия и воды. Гипертензия частично сохраняется вследствие ангиотензин-зависимого повышения сопротивления периферических сосудов.

**Автономная нервная система.** ХПН активирует почечные барорецепторы, что приводит к повышению активности симпатической нервной системы и уровней норадреналина в плазме (этому способствует также сниженный клиренс катехоламинов).

**Другие механизмы.** У пациентов с уремией гипертензии способствуют повышенные уровни в плазме эндогенной субстанции — асимметричного диметиларгина, являющегося ингибитором синтазы оксида азота. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин, широко используемый для лечения анемии при ХПН, усиливает

гипертензию, хотя механизм этого неизвестен. Вторичный гиперпаратиреоз при ХПН также ухудшает гипертензию. Механизм, который еще четко не определен, каким-то образом связан с повышением концентрации внутриклеточного кальция.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Проблема лечения гипертензии у пациентов с ХПН состоит в том, что диуретики и другие антигипертензивные средства часто вызывают транзиторное снижение почечного кровотока и СКФ и повышение уровня креатинина в сыворотке. Таким образом, лечение часто представляет собой осторожное балансирование между достижением контроля АД и поддержанием сохранившейся функции почек. В целом, антигипертензивными препаратами выбора являются диуретики и ингибиторы АПФ либо блокаторы рецепторов ангиотензина II (см. раздел 33).

## **Феохромоцитома**

Примерно в 0,5% пациентов с гипертензией причиной высокого АД является феохромоцитома (30). Феохромоцитома может возникать в любом возрасте. Она возникает из нейроэктодермальных хромоаффинных клеток, в основном в мозговом веществе надпочечников (85%), но иногда и в других местах, обычно в животе или тазу (15%). Приблизительно 10% надпочечниковых и 30–40% вненадпочечниковых опухолей злокачественные. Десять процентов являются семейными и аутосомно-доминантными. Считается, что семейная форма является следствием мутаций протоонкогена RET на 10-й хромосоме и может быть интеркуррентной с другими опухолями в виде синдрома множественной эндокринной неоплазии. При множественной эндокринной неоплазии 2А феохромоцитома ассоциируется с медуллярной карциномой щитовидной железы и гиперпаратиреозом. В то же время, при множественной эндокринной неоплазии 2В отсутствует заболевание паращитовидных желез, но имеется характерный фенотип (марфаноидный вид, нейромы на губах и языке, утолщенные роговичные нервы, интестинальный ганглионейроматоз). Другие семейные синдромы с наличием феохромоцитомы включают синдром фон-Гиппель-Линдау и заболевание фон Реклингаузена.

Феохромоцитомы секретируют преимущественно норадреналин и в меньшей степени — адреналин, а также пептидные гормоны, адренкортикотропин, эритропоэтин, паратиреоидный гормон, протеин, связанный с геном кальцитонина, предсердный натрийуретический пептид, вазоактивный интестинальный пептид и др. Большинство таких пациентов имеют гипертензию; приблизительно у половины она является постоянной, как с пароксизмами, так и без них, а у другой половины АД между пароксизмами остается нормальным. Пароксизмы гипертензии могут сопровождаться сильными головными болями, потливостью, сердцебиением с тахикардией, бледностью, возбуждением и тремором. Также описывают ортостатическую гипотензию, тошноту, рвоту и потерю веса. Любому пациенту, имеющему этот комплекс симптомов, нужно выполнить скрининг на феохромоцитому путем измерения концентраций метаболитов катехоламинов в плазме или моче, а именно метанефрина и норметанефрина. Однако при выполнении этих тестов могут возникнуть некоторые проблемы. Результаты могут быть нормальными у пациентов с пароксизмальной гипертензией, если тест выполнен в течение интервала при нормотензии. Ложноположительный результат может быть получен при наличии в плазме или моче метаболитов антигипертензивного препарата лобеталола. Ложноположительные результаты также могут вызвать другие медикаменты, особенно трициклические антидепрессанты.

Если катехоламины в плазме повышены лишь умеренно (от 600 до 2000 пг/мл), дифференциальный диагноз должен включать нейрогенную гипертензию и гипертензию, ассоциированную с повышенной активностью симпатической нервной системы. В таких ситуациях полезен тест угнетения клонидином; клонидин снижает уровни катехоламинов в плазме до нормальных при нейрогенной гипертензии, но не при феохромоцитоме. Если результаты тестирования крови или мочи положительные, следующим шагом является локализация опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ. У пациентов с повышенными уровнями метанефринов, но отрицательными данными КТ или МРТ нужно выполнить сцинтиграфию с использованием  $^{131}\text{I}$ -метайодобензилгуанидина ( $^{131}\text{I}$ -MIBG). Окончательным методом лечения является хирургическое вмешательство, однако нужно предпринять все меры, чтобы предупредить тяжелую гипертензию или гипотензию во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде, используя  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы и тщательно корректируя баланс жидкости.

### **Минералокортикоидная гипертензия**

Альдостерон, наиболее изобилующий минералокортикоидный гормон, синтезируется альдостероновой синтазой во внешней зоне коры надпочечников (*zona glomerulosa*). Его синтез и высвобождение контролируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Уровни альдостерона в крови достигают пика в ранние утренние часы, на него также влияет содержание ангиотензина II и калия в сыворотке. Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных канальцах почек, а также секрецию калия и ионов водорода. Другой минералокортикоидный гормон, деоксикортикостерон, вырабатываемый внутренней зоной коры надпочечников (*zona fasciculata*), существенно более слабый минералокортикоид, чем альдостерон. Но он также может вызвать гипертензию, если вырабатывается в большом количестве.

Гипертензия, вызванная чрезмерным количеством минералокортикоидов, является следствием повышения общего количества натрия. Однако многие пациенты с хроническим избытком минералокортикоидов имеют нормальный объем плазмы, так как начальное повышение объема внеклеточной жидкости возвращается к норме в результате увеличенного натрийуреза и диуреза, вызванного сниженной реабсорбцией натрия не в дистальном канальце, а в других сегментах нефрона (выскальзывание от минералокортикоидов). Гипертензия поддерживается вследствие повышенного сопротивления сосудов (вероятно как результат повышенной чувствительности сосудов к катехоламинам) или через минералокортикоидные рецепторы центральной нервной системы, которые активируют симпатическую нервную систему.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона) (31) возникает вследствие либо доброкачественной аденомы, продуцирующей альдостерон, либо, что случается реже, билатеральной гиперплазии надпочечников. Классическими клиническими чертами первичного гиперальдостеронизма являются гипертензия, чрезмерная экскреция калия с мочой, гипокалиемия, гипернатриемия и метаболический алкалоз. Суточная экскреция калия с мочой превышает 30 мЭкв/сут, при этом уровни альдостерона в плазме будут высокими, а ренина — низкими. Нормальная концентрация альдостерона в плазме составляет 5–20 нг/дл, а нормальная АРП — 1–3 нг/мл/ч. При этом соотношение альдостерона и ренина плазмы составляет около 10, тогда как у пациентов с первичным альдостеронизмом оно существенно превышает 20 (или свыше 900, если использовать единицы системы SI). У пациента с гипертензией при лечении диуретиками или наличии диареи концентрация калия в сыворотке

также может быть низкой. В этой ситуации показатели калия в сыворотке возвращаются к норме после прекращения диареи или через несколько недель после отмены диуретика. Диуретики повышают как АРП, так и уровни альдостерона. Еще один тест, иногда выполняемый для подтверждения диагноза, состоит в том, что при увеличении объема жидкости в организме не происходит угнетения альдостерона (альдостерон плазмы  $>10$  нг/дл после того, как введено внутривенно 2 литра физраствора на протяжении 4 часов). Диагностический поиск завершается выполнением КТ или МРТ надпочечников. Если визуализируются нормальные надпочечники, или их двухсторонняя узловатость, или образование в надпочечнике диаметром менее 1 см, тогда нужно измерить концентрацию в сыворотке 18-гидрокортикостерона, предшественника альдостерона. Уровни 18-гидрокортикостерона в сыворотке, превышающие 65 нг/дл, свидетельствуют о доброкачественной аденоме надпочечника, а уровни ниже 65 нг/дл — о двухсторонней гиперплазии надпочечников. Получение венозной крови отдельно из каждого надпочечника является высоко специализированной процедурой, при которой может обнаружиться односторонний источник чрезмерной продукции альдостерона.

### ***Глюкокортикоидная гипертензия (32)***

Ключевой глюкокортикоидный гормон у человека, кортизол, синтезируется в *zona fasciculata* надпочечников под контролем АКТГ. Хотя кортизол имеет довольно слабый минералокортикоидный эффект, циркулирующие уровни этого гормона при синдроме Кушинга обычно в сотни раз превышают нормальные показатели. Однако, поскольку большинство пациентов с синдромом Кушинга не имеют других признаков гиперминералокортикоидизма, особенно гипокалиемии, и поскольку спиронолактон, антагонист минералокортикоидных гормонов, не ослабляет гипертензивного эффекта кортизола, могут иметь значение и другие механизмы повышения АД. Среди них — активация глюкокортикоидами генной транскрипции ангиотензиногена в печени, повышение сосудистой реактивности на вазоконстрикторные амины, ингибирование экстранейронального захвата и деградации норадреналина, ингибирование вазодилататоров, таких как эндотелиальный оксид азота, кинины и некоторые простагландины, а также перемещение натрия из клеток во внеклеточное пространство, в результате чего повышается объем плазмы и СВ. При синдроме Кушинга чрезмерное количество АКТГ может стимулировать продукцию и высвобождение эндогенных минералокортикоидов, особенно 11-дезоксикортикостерона (рис. 4).

### ***Другие клинические синдромы адренокортикальной гипертензии***

#### **Излечимый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм**

Излечимый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм является аутосомно-доминантным нарушением, при котором классические признаки первичного гиперальдостеронизма полностью устраняются таким глюкокортикоидом, как дексаметазон. Поскольку дексаметазон угнетает АКТГ, была разработана концепция повышенной чувствительности надпочечников к альдостеронстимулирующим эффектам АКТГ. Недавно было продемонстрировано, что этот синдром является следствием химерного гена, возникающего вследствие неравномерного кроссинга над 5' регуляторной зоной 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11b1) и 3' кодирующей последовательности альдостеронсинтазы (CYP11b2) (см. рис. 4). В результате этого альдостеронсинта-



за, выявляемая в норме в *zona glomerulosa*, экспрессируется в *zona fasciculata* под контролем АКТГ-чувствительной регуляторной последовательности 11 $\beta$ -гидроксилазы, которой можно объяснить повышение альдостерона и чрезмерное формирование продуктов активности 11 $\beta$ -гидроксилазы, в частности кортизола. Это первое описание генной мутации как причины гипертензии у человека.

### **Псевдогиперальдостеронизм (синдром Лидлла)**

В 1963 году Лидлл описал членов семьи с гипертензией и гипокалиемическим алкалозом, которые имели низкие уровни альдостерона и у которых отсутствовало повышение других минералокортикоидов. Лечение антагонистом минералокортикоидов спиронолактоном или другими ингибиторами биосинтеза минералокортикоидов не имело эффекта. Однако амилорид и триамтерен, являющиеся ингибиторами реабсорбции натрия в дистальном нефроне, корригировали гипертензию и гипокалиемию. Пациенты с этим синдромом имеют мутацию  $\beta$ - или  $\gamma$ -субъединицы натриевого канала в почечном эпителии, увеличивающем реабсорбцию натрия в дистальном нефроне.

## **Дефициты ферментов**

### **Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11 $\beta$ )**

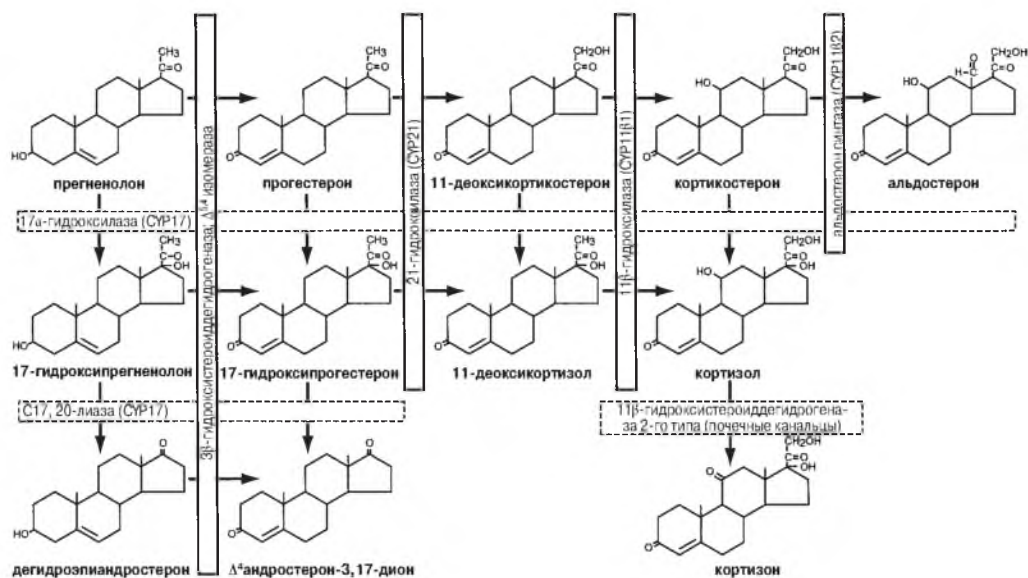
11 $\beta$ -гидроксилаза конвертирует 11-деоксикортикостерон в кортикостерон и 11-деоксикортизол в кортизол (см. рис. 4). Дефицит этого фермента приводит к снижению уровня кортизола, повышению секреции АКТГ и усилению продукции 11-деоксикортикостерона в *zona fasciculata*. 11-деоксикортикостерон индуцирует увеличение объема жидкости в организме и гипертензию. Обмен стероидов, вырабатываемых надпочечниками, также переориентируется на образование андрогенов. Таким образом, у данных пациентов можно наблюдать черты вирилизации, которую можно распознать уже в младенческом возрасте.

### **Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP17)**

17 $\alpha$ -гидроксилаза конвертирует прегненолон в 17-гидроксипрегненолон, прогестерон в 17-гидроксипрогестерон, 11-деоксикортикостерон в 11-деоксикортизол и кортикостерон в кортизол (см. рис. 4). Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы снижает уровни кортизола, приводя к повышению уровней АКТГ и 11-деоксикортикостерона, кортикостерона и альдостерона. Отсутствуют половые гормоны.

### **Дефицит 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы второго типа**

Нормальные почечные минералокортикоидные рецепторы связывают глюкокортикоиды с подобной аффинностью к минералокортикоидам. Изоформа фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в почечных канальцах конвертирует в норме большое количество полностью активного кортизола в неактивный кортизон (см. рис. 4), оставляя, таким образом, почечные минералокортикоидные рецепторы открытыми для эффектов альдостерона. Дефицит данного фермента в почке приводит к повышению уровня кортизола в почке, в результате чего возникают все признаки гиперминералокортикоидного состояния, но с низкими уровнями минералокортикоидов (синдром *очевидного избытка минералокортикоидов*). Приобретенная форма этого синдрома возникает у взрослых, потребляющих большое количество лакрицы. Активный алкалоид в лакрице, глицеритиновая кислота, является ингибитором 11 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы.



**Рис. 4.** Пути биосинтеза стероидов в коре надпочечников.

## ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Другие причины вторичной гипертензии включают коарктацию аорты, гипо- и гипертиреоз, сонное апноэ, опухоли мозга и повышенное внутричерепное давление, воздействия эритропоэтина, полицитемию, повышенные уровни антидиуретического гормона. Кроме того, гипертензию может вызывать передозировка препаратов и других химических субстанций, таких как экзогенные стероиды, циклоспорин, такролимус, псевдоэфедрин (в назальных деконгестантах), ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные препараты, растительные препараты, содержащие эфедрин, йохимбин или лакрицу, а также запрещенные препараты — амфетамины и кокаин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–773.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
3. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. Fact Book, Fiscal Year 1996. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. U.S. Renal Data System Annual Report. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, 1997.
5. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–1562.
6. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992;5:207–209.
7. Peloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88: 2460–2470.
8. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:803–812.
9. Rosendorff C. Endothelin, vascular hypertrophy and hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:795–802.
10. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000;102:470–479.
11. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275: 1507–1513.
12. Rosendorff C. Treatment of hypertension patients with ischemic heart disease. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of Blood Pressure*, 3rd ed. American Heart Association, Council for High Blood Pressure Research, Dallas, TX, 2003, pp. 456–459.
13. Rosendorff C. Stroke in the elderly—risk factors and some projections. *Cardiovasc Rev Reports* 1999;20:244–248.
14. Heaton EB, Brust JC, Feinfeld DA, Thomson GE. Hypertensive encephalopathy and the neurological manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 1982;32:127–132.
15. Mountokalaidis TD. The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 1997;51:1639–1653.
16. Renke HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: Tisher CC, Brenner PM, eds. *Renal Pathology*, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1994, pp. 116–142.
17. Frank RN. The eye in hypertension. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*, 3rd ed. Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association, Dallas, TX, 2003, pp. 209–211.
18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
19. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992; 19(Suppl 1):2–8.
20. de Wardener HE. Sodium transport inhibitors and hypertension. *J Hypertens* 1996;14(Suppl 5):S9–518.
21. Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 1995;9:385–390.
22. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171–175.
23. Williams GH, Hollenberg NK. Non-modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;17(Suppl 1):181–185.
24. Swales JD. Functional disturbance of ions in hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:367–372.
25. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374–381.
26. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension* 1991;17:707–719.
27. Ploth DW. Renovascular hypertension. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*, 2nd ed. Mosby—Year Book, St. Louis, 1995, pp. 379–386.
28. Pohl MA. Renal artery stenosis, renal vascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*, 6th ed. Little, Brown, Boston, 1997, pp. 1367–1423.
29. Working Group: 1995 Update of the Working Group Reports on Chronic Renal Failure and Renovascular Hypertension. NIH Publication No. 95-3791. National Heart, Lung and Blood Institute, Washington, DC, 1995.
30. Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *J Clin Hypert* 2002;4:62–72.
31. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339: 1828–1834.
32. Stern N, Tuck M. Pathophysiology of adrenal cortical hypertension. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*, 3rd ed. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research, Dallas, TX, 2003, pp. 144–148.
33. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633–639.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*, 3rd ed. Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association, Dallas, TX, 2003.

Kaplan NK. *Kaplan's Clinical Hypertension*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. No. 98-4080. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— активность ренина в плазме
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОПС	— общее периферическое сопротивление
СВ	— сердечный выброс
СГМК	— сосудистые гладкомышечные клетки
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЧСС	— частота сердечных сокращений

*Norman M. Kaplan, MD***ВВЕДЕНИЕ**

Гипертензия почти всегда легко поддается лечению, однако часто это состояние оказывается слишком сложно удерживать под контролем. По данным последнего обзора репрезентативной выборки из популяции США, терапией охвачены более половины пациентов с гипертензией, но лишь у 34% больных, получающих лечение, артериальное давление (АД) находится под контролем, который определен как уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. при трех измерениях, выполненных при двух разных визитах (1). Хотя гипертензия остается наиболее распространенной причиной визитов взрослых к врачам у США (за исключением беременных женщин) (2), эти разочаровывающие уровни контроля АД указывают на несколько проблем: у многих пациентов с гипертензией не был установлен диагноз или начато лечение, и многие врачи не назначают пациентам адекватное количество препаратов для снижения АД. Но наиболее вероятная проблема состоит в самой природе заболевания. Гипертензия — пожизненное состояние, обычно на протяжении многих лет протекающее без симптомов, но требующее ежедневного лечения, которое само по себе может индуцировать симптоматику.

Как уже было описано в предыдущем разделе, большинство случаев гипертензии не имеют известной причины, и поэтому их невозможно предупредить. Тем не менее, учитывая неотъемлемую сложность лечения этого заболевания, вначале мы уделим внимание модификации образа жизни, которая может помочь замедлить или даже приостановить начало возникновения данного состояния. Все эти модификации имеют также ценность при лечении пациентов с установленной гипертензией; если они применяются пациентами с предгипертензией, то могут также обеспечить профилактический эффект (3).

**МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

Как описано во всех недавних рекомендациях экспертов (1, 4, 5), модификация образа жизни часто является единственным лечением, рекомендованным пациентам с относительно легкой гипертензией и минимальным общим сердечно-сосудистым риском. Она всегда показана вместе с медикаментозной терапией у остальных пациентов.

Тенденцией для большинства врачей является использование с самого начала медикаментозной терапии при любой степени тяжести гипертензии. Препараты назначить легко, и с большой степенью вероятности они будут эффективными. Инструктирование, мотивирование и наблюдение за пациентами, применяющими с целью лечения лишь модификацию образа жизни, забирают много времени и энергии, а стоимость такого лечения не компенсируется страховыми компаниями.

Но такие усилия имеют большую ценность. Даже при относительно незначительной степени уменьшения массы тела и ограничении употребления натрия были

продемонстрированы выраженные положительные эффекты среди пожилых пациентов с гипертензией, вовлеченных в исследование TONE (6), и пациентов с преддиабетом в Программе предупреждения диабета (The Diabetes Prevention Program) (7). Кроме этого, таким образом можно ослабить другие сердечно-сосудистые факторы риска — дислипидемию, непереносимость глюкозы и диабет, низкую физическую активность, курение сигарет, что существенно увеличивает положительный эффект, выходящий за пределы самого снижения АД. Модификации образа жизни, рекомендованные для лечения пациентов с гипертензией в Седьмом отчете Объединенного национального комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC-VII), также применимы для предупреждения возникновения этого состояния (табл. 1).

### ***Предупреждение задержки внутриутробного развития***

Еще одним эффективным превентивным средством, хотя и не включенным в перечень способов модификации образа жизни, является предупреждение задержки внутриутробного развития и быстрое постнатальное «наверстывание» набора массы тела (8). В большом количестве эпидемиологических обзоров документирована повышенная распространенность гипертензии у взрослых, вес которых при рождении был низким для их гестационного возраста (9).

Механизм этого феномена четко не известен. Наиболее привлекательной гипотезой является врожденная олигонефропатия — уменьшение количества нефронов при рождении, приводящее как к системной, так и гломерулярной гипертензии (10). Не зависимо от того, каким образом низкая масса тела при рождении предрасполагает к гипертензии (а также к диабету и ишемической болезни сердца), предупреждение низкой массы при рождении может быть вполне эффективным и достижимым путем профилактики этих заболеваний взрослого возраста.

Низкая масса тела при рождении более вероятна в популяциях пациентов низкого социального уровня, особенно среди афроамериканцев (у которых распространенность как гипертензии, так и почечной недостаточности намного выше). Ассоциация гипертензии с низкой массой младенцев при рождении была отмечена при беременностях у подростков, при более коротких интервалах между беременностями, неадекватном питании, семейной агрегации и других неизвестных факторах, связанных с афроамериканской популяцией. Возможность устранения большинства из этих способствующих факторов является очевидной. Однако недавнее сокращение финансирования программ контрацепции у подростков, питания матерей и пренатальной помощи в США позволяет предположить, что мы и далее будем расходовать миллиарды долларов на лечение связанных с гипертензией случаев конечной стадии заболевания почек, инсульта и инфаркта миокарда, вместо того, чтобы направить миллионы на превентивное лечение обездоленных пациентов.

### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ**

Насколько сложной задачей может являться предупреждение низкой массы тела при рождении, вероятно, настолько тяжело скорректировать три основных внешних способствующих фактора патогенеза гипертензии: ожирение, чрезмерное потребление натрия и стресс. Из этих трех факторов распространенность ожирения увеличивается наиболее быстро; 65% всех взрослых американцев имеют избыточную массу тела, которая определяется как индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м<sup>2</sup>, а 30% имеют ожирение, критерием которого является ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. Ассоциация между увеличением веса тела и гипертензией была четко продемонстрирована

**Таблица 1**  
**Модификация образа жизни с целью лечения гипертензии\***

<i>Модификация</i>	<i>Рекомендация</i>	<i>Приблизительное снижение систолического АД, диапазон</i>
Снижение веса	Поддерживайте нормальный вес тела (ИМТ — 18,5–24,9)	5–20 мм рт. ст./ 10 кг снижения веса
Применение диеты DASH	Применяйте диету, изобилующую фруктами, овощами и молочными продуктами с низким содержанием жиров, в частности насыщенных	8–14 мм рт. ст.
Снижение количества натрия в диете	Снизьте потребление натрия в диете к уровню не выше 100 мЭкв/л (2,4 г натрия или 6 г хлорида натрия в день)	2–8 мм рт. ст.
Физическая активность	Выполняйте регулярную аэробную физическую нагрузку (например, быстрая ходьба, по крайней мере, 30 мин/день в течение большинства дней недели)	4–9 мм рт. ст.
Умеренность в потреблении алкоголя	Ограничьте потребление алкоголя (не более 30 мл чистого этанола в день [например, 600 мл пива, 300 мл вина или 80 мл крепкого напитка] у большинства мужчин и в два раза меньшее количество у женщин и лиц с небольшим весом)	2–4 мм рт. ст.

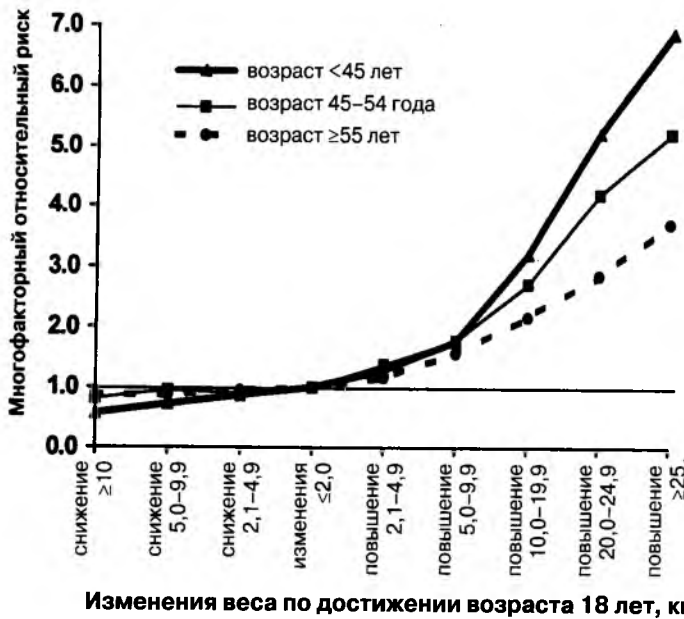
ИМТ — индекс массы тела (вычисляется путем деления массы в килограммах на рост в метрах в квадрате); АД — артериальное давление; DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension, Диетические подходы к приостановлению гипертензии.

\*Для снижения общего сердечно-сосудистого риска бросайте курить. Эффекты реализации этих модификаций зависят от дозы и времени их применения и могут быть выше у некоторых лиц. (Из источника 1.)

при обследовании 82 500 женщин-медсестер в возрасте от 30 до 55 лет, которых обследовали каждые 2 года с 1976 по 1992 годы (11). Как видно на рисунке 1, увеличение массы тела лишь на 5 кг по достижении возраста 18 лет сочеталось почти с удвоением частоты гипертензии; увеличение массы тела на 10 кг увеличивало частоту гипертензии втрое.

Когда ожирение ограничивается преимущественно верхней частью тела или его распределение висцеральное, риск возникновения гипертензии, диабета и дислипидемии еще выше. При этом отмечается выраженное возрастание распространенности ишемической болезни сердца как последствия метаболического синдрома (12). Кроме этого, ожирение верхней части тела ассоциируется с обструктивным сонным апноэ, которое все чаще признается одной из причин гипертензии (13).

Проблема является очевидной, но ее решение, вероятно, недостижимо. Поскольку дети и их родители все чаще становятся домоседами, неохотно подымаясь с дивана лишь для того, чтобы переключить канал телевизора или компьютерную игру, и все чаще потребляют пищу из «МакДональдса», будущее относительно распространенности ожирения выглядит еще мрачнее. Тем не менее, даже незначительное снижение массы тела может защитить против повышения артериального давления (6). В исследовании TONE участвовали почти 1000 пожилых пациентов с гипертензией, у которых адекватный контроль давления поддерживался с помощью одного или двух препаратов. Они добровольно прекращали медикаментозную терапию и рандомизировались в один из четырех режимов: снижение массы путем ограничения калорий и повышения физической активности; ограничение натрия в пище; снижение массы и ограничение натрия; обычное наблюдение. Через 30 месяцев наблюдения пациенты, у которых масса снизилась в среднем на 4,7 кг, имели на 50% большую вероятность сохранения нормальных уровней АД и отсутствия сердечно-сосудистых



**Рис. 1.** Многофакторный относительный риск гипертензии в соответствии с изменениями веса по достижении возраста 18 лет в разных возрастных группах. Риск выверен относительно возраста, индекса массы тела в возрасте 18 лет, роста, семейного анамнеза инфаркта миокарда, количества детей, использования пероральных контрацептивов, наличия менопаузы, использования гормонов в климактерическом периоде, курения. (Адаптировано из источника 11.)

осложнений по сравнению с пациентами, у которых не отмечалось снижения массы тела (рис. 2).

Кроме этого, также показано, что аналогичное незначительное снижение массы приводит к снижению частоты гипертензии и диабета у молодых лиц (7). Поэтому такие усилия оправданы. Их лучше всего направлять на молодых людей, чтобы предупредить у них возникновение ожирения, но также они очень важны у взрослых и пожилых пациентов, чтобы помочь им снизить массу тела.

### **Диета типа DASH**

Показано, что диета типа DASH позволяет снизить АД у пациентов с предгипертензией (14). В диете DASH используется от восьми до девяти порций в день фруктов и овощей и увеличенное количество низкожировых молочных продуктов, обеспечивающих большее количество калия, кальция, волокон и белка и меньшее количество насыщенных жиров. Однако добавление диеты DASH к режиму, включающему снижение массы тела, повышенную физическую активность, умеренное снижение потребления натрия и уменьшение потребления алкоголя, обеспечивало незначительный дополнительный антигипертензивный эффект (15). Тем не менее, диета DASH может обладать кардиопротективным эффектом, не только снижая АД, но и посредством других механизмов.

### **Уменьшение потребления натрия**

Этой цели легче всего было бы достичь, снизив количество натрия, который добавляется к готовым продуктам, продаваемым населению. Они являются источником





**Рис. 2.** Доля 144 участников исследования, рандомизированных в группу сниженного потребления натрия, от 147 — в группу уменьшения массы тела, от 147 — в группу сниженного потребления натрия и уменьшения массы тела и от 147 — в группу обычного наблюдения (то есть без модификации образа жизни), у которых не возникли сердечно-сосудистые события, не повысилось артериальное давление и которым не были назначены антигипертензивные препараты в течение периода наблюдения. ДИ — доверительный интервал. (Адаптировано из источника 6.)

80% общего потребления натрия. Довольно сложно заставить пациентов снизить потребление натрия более чем на 30 ммоль/день (16). Во многих контролируемых исследованиях доказано, что снижение потребления натрия на 40–50 ммоль/день, что составляет от четверти до трети обычного потребления, обеспечивает снижение систолического АД на 4–6 мм рт. ст. среди пациентов с гипертензией и на 1–2 мм рт. ст. среди нормотензивных лиц (17). Исследование TONE обеспечивает дополнительное доказательство: у пациентов, снизивших дневное потребление натрия в среднем на 40 ммоль/день, на 50% увеличивалась вероятность сохранения нормальных уровней АД и отсутствия сердечно-сосудистых событий, чем пациенты, не ограничивавшие потребление натрия (6) (рис. 2).

Снижение АД на несколько мм рт. ст., достижимое у нормотензивных лиц при таком умеренном ограничении потребления натрия, может иметь существенное влияние на частоту возникновения гипертензии и развитие сердечно-сосудистого заболевания. Как отметил Rose (18), «все положительные эффекты относительно спасения жизней, достигаемые при применении современного антигипертензивного лечения, могут равняться снижению артериального давления во всей популяции на каких-то 2–3 мм рт. ст. Польза от массового подхода, при котором каждый получает небольшую пользу, может быть неожиданно большой».

### **Сомнения относительно ограничения употребления натрия во всей популяции**

Небольшое количество экспертов в области гипертензии ставят под вопрос как роль чрезмерного потребления натрия в патогенезе гипертензии, так и целесо-

образность стратегии умеренного ограничения потребления натрия на уровне популяции. Имеются обширные, хотя и косвенные, доказательства причинной роли высокого содержания в пище натрия, которое относительно недавно резко повысилось в пищевых продуктах, продаваемых в индустриальных странах. Поэтому большинство экспертов убеждены, что чрезмерное потребление натрия является необходимым, хотя и не самодостаточным компонентом патогенеза гипертензии. Возможно, абсолютного доказательства роли высокого потребления натрия никогда не удастся получить. Невозможно мониторировать потребление натрия у тысяч людей практически от рождения и в течение взрослого периода жизни и при этом наблюдать за его эффектами, особенно если учесть значительную вариабельность прессорной чувствительности людей к потреблению натрия. Убедительное доказательство непосредственного и специфического гипертензивного эффекта количеств натрия, в типичных случаях потребляемых людьми, было получено у шимпанзе — животных, наиболее близких к человеку.

Эксперты, выступающие против рекомендаций ограничения потребления натрия на уровне популяции, указывают на доказательство того, что кратковременное выраженное снижение потребления натрия индуцирует гормональные и липидные нарушения. Такие нарушения не возникают при умеренном ограничении потребления натрия, рекомендуемом большинством экспертов и практикуемом большинством пациентов. Поэтому умеренное ограничение потребления натрия на уровне популяции практически гарантирует достижение положительного эффекта. Пока мы ожидаем, что производители пищевых продуктов ограничат количество соли, добавляемой к ним, необходимо просто читать этикетки на продуктах и избегать тех из них, у которых на одну порцию содержится более 300 мг натрия.

### **Дефицит калия**

Прежде чем сделать вывод о вреде чрезмерного потребления натрия, стоит проанализировать некоторые доказательства, указывающие на дисбаланс между чрезмерным количеством натрия и слишком низким количеством калия в диете. Например, в некоторых обзорах отмечено более низкое, чем рекомендованное, потребление калия, но не чрезмерное потребление натрия среди нуждающихся afroамериканцев, особенно в южных районах США, у которых имеется высокая распространенность гипертензии. Меньшее потребление калия, вероятно, отражает меньшее потребление мяса, свежих фруктов и овощей нуждающимся населением.

Применение препаратов калия снижает АД у людей, потребляющих диету с низким содержанием калия. Положительное влияние на АД диеты с высоким содержанием фруктов и овощей может обеспечиваться повышенным потреблением калия (14). Препараты калия не могут рекомендоваться для профилактики гипертензии, но большее потребление свежих фруктов и овощей, вероятно, окажет положительный эффект.

### **Ограничение стресса**

Хотя и нет достаточных доказательств, чтобы включить этот путь модификации образа жизни в таблицу 1, имеются данные в поддержку роли стресса в патогенезе гипертензии. Вероятно, стресс взаимодействует со многими другими факторами, повышая сосудистую резистентность. Пока не удалось доказать, что облегчение стресса, достигаемое при использовании разнообразных методик расслабления, позволяет предупредить гипертензию. Однако оно обеспечивает более чем плацебо-эффект относительно снижения давления у пациентов с установленной гипертензией, кроме редких исключений (19).

### ***Увеличение физической активности***

Одним из путей преодоления стресса может быть физическая активность. Независимо от того, является ли это механизмом, через который физическая активность снижает АД, большинство хорошо контролируемых исследований демонстрирует, что регулярная аэробная нагрузка снижает АД у пациентов с гипертензией. Многочисленные наблюдения демонстрируют, что у физически активных людей имеется меньшая частота гипертензии. Этот защитный эффект физических нагрузок, вероятно, включает ослабление активности симпатической нервной системы и воспалительной реакции (20).

### ***Ограничение потребления алкоголя***

Чрезмерное потребление алкоголя определенно играет роль прессорного механизма. Этим фактором обусловлены 5–10% случаев гипертензии у мужчин. Приблизительно половина всех опубликованных данных демонстрирует наличие прессорного эффекта лишь при среднечувствительном потреблении алкоголя более эквивалента 30 грамм чистого этанола. Некоторые данные даже демонстрируют, что женщины, потребляющие не более эквивалента 15 грамм чистого этанола в день, имеют более низкое давление, по сравнению с теми, которые вообще не потребляют алкоголь (21). Независимо от того, снижают ли АД такие небольшие количества алкоголя, они совершенно четко уменьшают риск инфаркта миокарда и инсульта (22) и, возможно, деменции (23).

### ***Прекращение курения***

Хотя в таблице 1 курение отмечено лишь в примечании, прекращение курения должно быть первой задачей, поставленной перед курящим пациентом. Прекращение курения позволяет снизить общий сердечно-сосудистый риск в большей мере, чем любое другое вмешательство, включая нормализацию АД. Более того, каждая выкуренная сигарета остро повышает АД, и 20 или более сигарет в день поддерживают более высокое АД на протяжении всего времени бодрствования пациента. К сожалению, о прессорном эффекте курения врачи обычно плохо информированы. Поскольку курение обычно запрещено в клиниках и офисах врачей, прессорный эффект последней сигареты почти определенно будет нивелирован к моменту измерения АД. Поэтому очень важно, чтобы курящий измерял свое АД во время курения, и врач должен использовать это АД как критерий при назначении лечения. К счастью, распознавание этого дополнительного фактора повышения АД может помочь мотивировать курильщика бросить курить. Если этого недостаточно, врач должен рассмотреть возможность использования доступных фармакологических средств, помогающих прекратить курение. Средства, содержащие небольшие количества никотина, редко повышают АД.

### ***Снижение насыщенных жиров и холестерина в диете***

Коррекция дислипидемии обеспечивает небольшое, но существенное снижение повышенного АД, вероятно, посредством практически немедленного улучшения эндотелиальной функции, способствующей вазодилатации. Даже если не учитывать влияния на снижение АД, терапия статинами обеспечивает существенную защиту сердечно-сосудистой системы у пациентов с гипертензией (24).

### **Поддержание адекватного потребления кальция и магния**

Хотя потребление препаратов, содержащих кальций и магний, и далее пропагандируется небольшим количеством энтузиастов, многочисленные контролируемые исследования продемонстрировали либо очень незначительное снижение, либо отсутствие снижения АД при их использовании. Адекватное потребление кальция и магния можно обеспечить сбалансированной диетой, включающей низкожировые молочные продукты.

### **Кофеин**

Хотя первая чашка кофе может транзиторно повысить АД на 5–20 мм рт. ст., обычно развивается толерантность к этому прессорному эффекту. Большинство наблюдений не продемонстрировали взаимосвязи между гипертензией и потреблением кофеина.

Также с целью профилактики и контроля гипертензии предлагалось множество других модификаций стиля жизни, преимущественно диетических. Эффективность ни одного из них не была доказана в широкомасштабных, рандомизированных контролируемых исследованиях. Таким образом, следует применять лишь те способы, которые уже были упомянуты. Хотя доказательства того, что можно предупредить гипертензию, и не являются окончательными, в тех контролируемых исследованиях, в которых комбинировали ограничение потребления натрия, снижение веса тела, физическую нагрузку и ограничение потребления алкоголя у лиц с «высоким нормальным» артериальным давлением, частота возникновения явной гипертензии практически всегда снижалась (табл. 2).

## **ЛЕЧЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

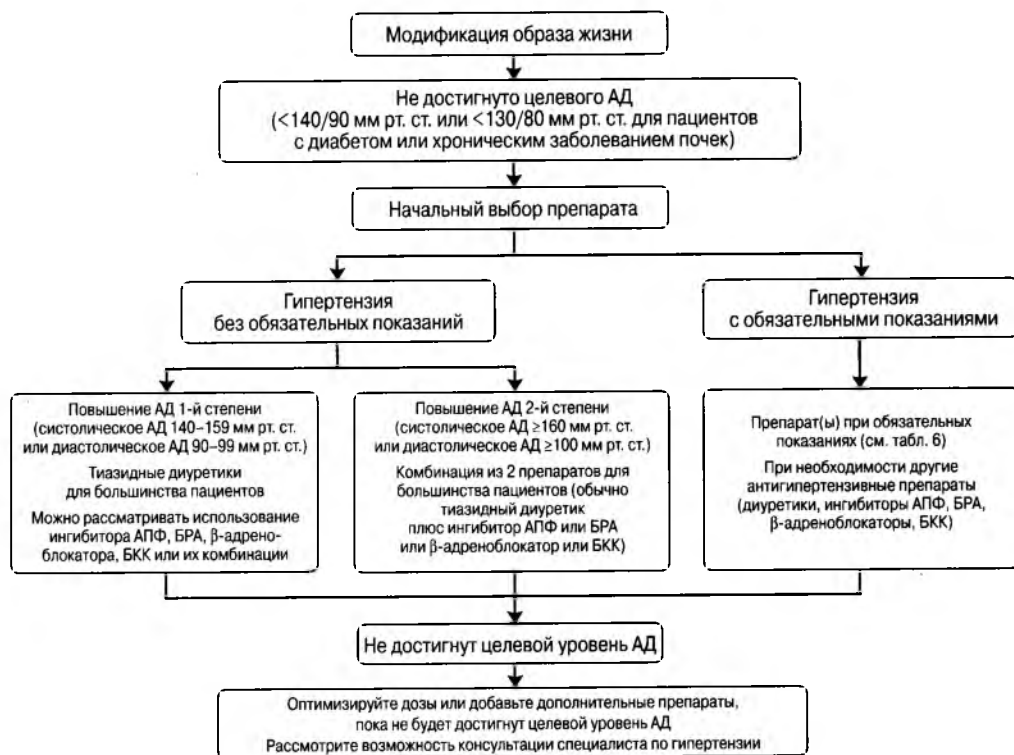
Медикаментозную терапию нужно начинать, если АД остается выше целевых уровней после тщательной модификации образа жизни или если исходное АД пациента очень высокое либо его сердечно-сосудистый риск настолько большой, что оправдано немедленное назначение антигипертензивных препаратов (рис. 3).

### **Цель терапии**

Чрезвычайно важно установить цель терапии с самого начала и разъяснить ее пациенту. В противном случае, если пациенту просто назначить лечение препаратом, он может это неправильно воспринять как осуществление необходимости лечения. В алгоритме лечения JNC-VII (рис. 3) цель лечения определена как достижение уровня АД 140/90 мм рт. ст., за исключением пациентов, которым необходимо дальнейшее снижение, включая пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. До недавнего времени этот целевой уровень базировался на предположении. К счастью, уровень АД, обеспечивающий лучшую защиту против сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, был установлен в адекватно спланированном проспективном исследовании HOT. В него включили более 19 000 пациентов с диастолическим АД от 100 до 115 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали для достижения уровней диастолического АД 80, 85 и 90 мм рт. ст. Самая низкая частота серьезных сердечно-сосудистых событий и общей смертности была зарегистрирована при АД 139/84 мм рт. ст. Следовательно, оптимальной целью лечения для большинства пациентов с относительно неосложненной гипертензией, вероятно, должен быть

**Таблица 2**  
**Клинические исследования модификации образа жизни**  
**и ее влияния на частоту гипертензии**

Исследование (источник)	Число обследованных лиц	Продолжительность (годы)	Снижение частоты (%)
Primary Prevention (Первичная профилактика) (Stamler et al., 1989)	201	5	54
Hypertension Prevention (Предупреждение гипертензии) (HPTP, 1990)	252	3	23
Trials of Hypertension Prevention (Исследования предупреждения гипертензии)			
I (ТОНР, 1992)	564	1,5	51
II (ТОНР, 1997)	495	4	21



**Рис. 3.** Объединенный национальный комитет. Седьмой отчет Объединенного комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC-7 Express). АД — артериальное давление; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; БКК — блокатор кальциевых каналов. (Адаптировано из источника 1.)

уровень давления 140/85 мм рт. ст., а не 140/90 мм рт. ст., как предложено в рекомендациях JNC-VII и Европейских рекомендациях (1, 4). Диастолическое АД ниже 80 мм рт. ст. обеспечивало больший защитный эффект у 1500 пациентов с диабетом, включенных в исследование HOT. Это свидетельствует в поддержку рекомендаций JNC-VII и Европейских рекомендаций относительно достижения более низких целевых уровней АД при сахарном диабете и у других пациентов высокого риска.

## **Кривая J**

У большинства пациентов, даже если они включены в клинические исследования, а в этом случае приверженность к лечению максимальная, не удается адекватно контролировать АД (26). Целевого уровня диастолического АД (меньше 90 либо 85 мм рт. ст.) обычно удается достичь, но целевой уровень систолического АД (менее 140 мм рт. ст.) достигается редко. В основном это отражает увеличивающуюся роль обусловленной атеросклерозом жесткости емкостных сосудов у пожилых людей с изолированной систолической гипертензией — проблема, которая будет обсуждаться далее. Такую структурную жесткость намного сложнее преодолеть, чем функциональную констрикцию, имеющуюся у более молодых пациентов с гипертензией.

Тем не менее, высказывалось беспокойство относительно опасности слишком выраженного снижения АД до уровня, ниже которого невозможно поддержание адекватной перфузии жизненно важных органов. График взаимосвязи между степенью снижения систолического АД (ниже уровня, достигнутого при применении плацебо) в 27 рандомизированных контролируемых исследованиях и сердечно-сосудистой смертностью демонстрирует непрерывное снижение смертности при достижении самых низких уровней давления в этих исследованиях (27) (рис. 4). Однако, очевидно, при более выраженном снижении систолического АД характерно присутствие кривой J в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости (событий).

Большее количество доказательств наличия кривой J получено при снижении диастолического АД, включая результаты исследования HOT (28). Миокард может быть уникально чувствителен к сниженной перфузии вследствие низких уровней диастолического АД по многим причинам. Весь коронарный кровоток происходит во время диастолы; при гипертензии миокард обычно гипертрофируется и требует большего количества крови, тогда как мозг и почки обычно уменьшаются в размере; в отличие от мозга и почек, при увеличенных потребностях сердце не может экстрагировать больше кислорода из крови, чем при базальных состояниях; атеросклеротические коронарные сосуды не способны к вазодилатации, чтобы увеличить кровоток, когда снижается перфузионное давление, то есть имеется плохая ауторегуляция. Поэтому следует соблюдать осторожность при снижении диастолического АД ниже 85 мм рт. ст. у пациентов с повышенными уровнями диастолического АД при диагностированной ранее ишемической болезнью сердца (ИБС) или у пациентов с вероятностью наличия нераспознанной ИБС.

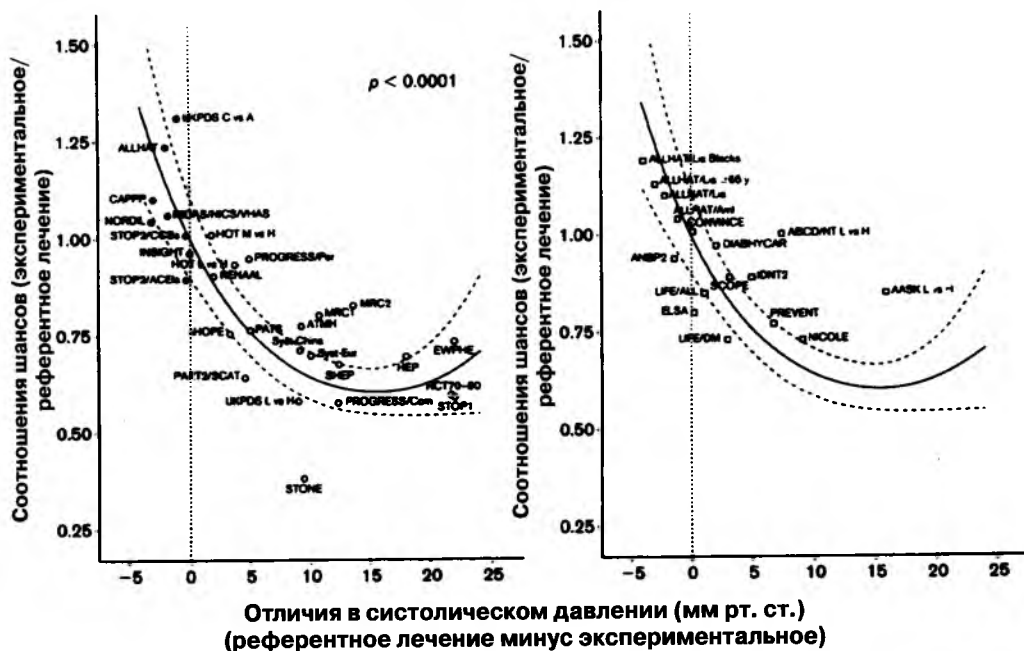
У пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией и «естественным» наличием низкого диастолического давления было отмечено повышение частоты инсульта в двух популяциях, когда на фоне антигипертензивной терапии достигалось диастолическое АД ниже уровня 65 мм рт. ст. (28), поэтому осторожность требуется и у этих пациентов.

### **Выбор начальной терапии**

Большое внимание было посвящено лучшему выбору начальной терапии. Как было отмечено в исследовании ALLHAT, у большинства пациентов, даже у которых начальные уровни АД составляют лишь 155/90 мм рт. ст., как в популяции исследования ALLHAT, требуется два или более двух препаратов для достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт. ст. или ниже (29). Поэтому в рекомендациях JNC-VII подчеркивается необходимость начинать терапию с двух препаратов у пациентов, у которых исходное АД превышает 160/100 мм рт. ст. (см. рис. 3).

У остальных пациентов в качестве выбора начальной терапии рекомендуется низкая доза тиазидного диуретика. Такая терапия была равноценной или имела

## Все сердечно-сосудистые события

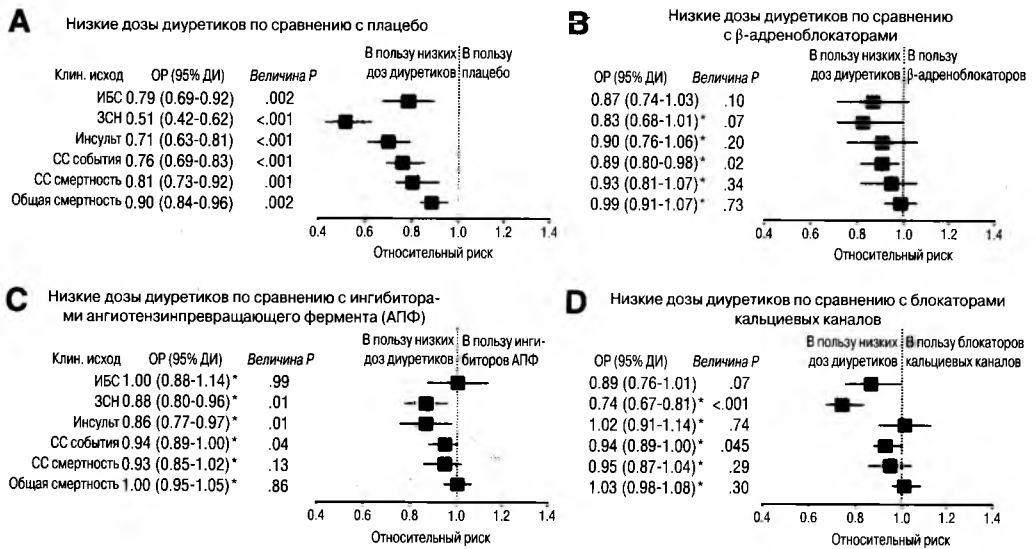


**Рис. 4.** Взаимосвязь между соотношениями шансов возникновения сердечно-сосудистых событий и соответствующими различиями систолического артериального давления (рисунок слева). Соотношения шансов рассчитывались для экспериментального лечения по сравнению с референтным. Отличия артериального давления получали путем вычитания достигнутых уровней в экспериментальных группах из показателей давления в референтных группах. Негативные величины указывают на лучший контроль артериального давления при экспериментальном лечении, чем при референтном лечении. Линии регрессии были представлены графически при 95% доверительном интервале и инверсивно взвешивались относительно колебаний индивидуальных соотношений шансов. Результаты недавних исследований были графически наложены на линию метарегрессии (рисунок справа). (Адаптировано из источника 27.)

преимущества по сравнению с тремя другими вариантами лечения в исследовании ALLHAT — ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\alpha$ -блокатором или блокатором кальциевых каналов (БКК). Рациональность начала лечения диуретиком и продолжения применения диуретика, даже если возникает необходимость добавить другой препарат, была подтверждена не только в исследовании ALLHAT, но и во многих других (рис. 5) (30). При проведении сравнения со всеми другими классами препаратов, низкая доза диуретиков обеспечивала такую же или лучшую защиту от возникновения различных клинических исходов.

Европейские рекомендации (3) продолжают включать все основные классы препаратов — диуретики,  $\beta$ -блокаторы, БКК, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) как соответствующий выбор для начальной терапии. В них подчеркнуто, что «основные положительные эффекты антигипертензивной терапии являются следствием снижения артериального давления *per se*».

Действительно, все рекомендации признают необходимость назначения других препаратов, чем диуретики, для пациентов с определенными «обязательными» показаниями (табл. 3). Этот список показаний в Европейских рекомендациях (4) более широкий, чем в рекомендациях JNC-VII. В последних лишь предлагается термин



**Рис. 5.** Метаанализ клинических исходов при применении различных стратегий лечения первой линии в рандомизированных контролируемых исследованиях гипертонии. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СС — сердечно-сосудистый; ЗСН — застойная сердечная недостаточность. (Модифицировано из источника 30.)

«предпочтительного использования» различных препаратов, а не проводится спецификация «обязательных» показаний. Лично я считаю, что низкая доза диуретика является соответствующим выбором у большинства пациентов, в частности, потому, что без диуретика контроль АД зачастую нивелируется посредством реактивной задержки натрия, а с диуретиком эффективность всех других классов препаратов усиливается.

Несколько слов предостережения относительно термина «низкая доза» диуретика. В исследовании ALLHAT выбор был сделан в пользу редко назначаемого хлорталидона в противовес часто назначаемому гидрохлоротиазиду (ГХТЗ). Если для лечения выбирается ГХТЗ, то в качестве стартовой дозы рекомендуется 12,5 мг/день, а доза 25 мг/день является максимальной для большинства пациентов. Хлорталидон является более мощным препаратом, чем ГХТЗ. Таким образом, 25 мг хлорталидона будут эквивалентны примерно 40 мг ГХТЗ, и, вероятно, 25 мг хлорталидона вызывают больше метаболических нарушений, чем 25 мг ГХТЗ. Хотя при дозе ГХТЗ 12,5 мг выявляется лишь минимальное снижение калия в сыворотке, комбинация ГХТЗ с калийсберегающим препаратом нивелирует снижение калия при незначительной дополнительной стоимости. Наиболее популярным калийсберегающим препаратом был триамтерен. Аналогично, блокатор альдостерона спиронолактон позволяет сберечь калий и в то же время уменьшает фиброз в сердце, почках и сосудах. К применению одобрен более специфический блокатор альдостерона — эплеренон, не вызывающий побочных эффектов блокады андрогенов или прогестерона, выявляемых при приеме спиронолактона (31). Эплеренон может стать калийсберегающим препаратом выбора.

Низкие дозы другого длительнодействующего диуретика, индапамида, действуют так же эффективно, как ГХТЗ, вероятно, сопровождаясь меньшим количеством биохимических изменений и дополнительными антигипертензивными эффектами. Для лечения неосложненной гипертонии применения петлевых диуретиков



Таблица 3

## Показания и противопоказания для применения основных классов антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Состояния, при которых применение предпочтительно	Противопоказания	
		Определенные	Возможные
Диуретики (тиазиды)	Застойная сердечная недостаточность; пожилые пациенты с гипертензией; изолированная систолическая гипертензия; гипертензия у лиц африканского происхождения	Подагра	Беременность
Диуретики (петлевые)	Почечная недостаточность; застойная сердечная недостаточность		
Диуретики (антиальдостероновые)	Застойная сердечная недостаточность; состояние после инфаркта миокарда	Почечная недостаточность; гиперкалиемия	
Бета-адреноблокаторы	Стенокардия; состояние после инфаркта миокарда; застойная сердечная недостаточность (титрование с повышением дозы); беременность; тахикардии	Астма; хронические обструктивные заболевания легких; АВ блокада (2-й или 3-й степени)	Заболевание периферических артерий; непереносимость глюкозы; атлеты и физически активные больные
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Пожилые пациенты; изолированная систолическая гипертензия; стенокардия; заболевание периферических артерий; атеросклероз сонных артерий; беременность		Тахикардии; застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия; атеросклероз сонных артерий; наджелудочковая тахикардия	АВ блокада (2-й или 3-й степени); застойная сердечная недостаточность	
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)	Застойная сердечная недостаточность; дисфункция левого желудочка; состояние после инфаркта миокарда; недиабетическая нефропатия; нефропатия при диабете 1-го типа; протеинурия	Беременность; гиперкалиемия; двухсторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов АТ <sub>1</sub> )	Нефропатия при диабете 2-го типа; диабетическая микроальбуминурия; протеинурия; гипертрофия левого желудочка; кашель, индуцированный ингибиторами АПФ	Беременность; гиперкалиемия; двухсторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-адреноблокаторы	Доброкачественная гиперплазия простаты; гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

АВ — атриовентрикулярный.  
(Из источника 4.)

не требуется. Если их назначать в виде одной дневной дозы фуросемида, они абсолютно неэффективны. У пациентов с почечной недостаточностью петлевые диуретики необходимы, но при назначении один раз в день эффект могут обеспечить метолазон либо торасемид, тогда как краткодействующий фуросемид нужно назначать два или три раза в день.

Антигипертензивный эффект низких доз диуретиков может быть нивелирован при очень высоком потреблении натрия с пищей или притуплен нефросклерозом, который еще не индуцировал почечную недостаточность. В большинстве случаев неосложненной гипертензии эффективна единственная утренняя доза ГХТЗ.

### **БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

Как видно из таблицы 3, длительнодействующие дигидропиридиновые антагонисты кальция являются предпочтительными препаратами у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией, а недигидропиридиновые антагонисты кальция рекомендуются при других сопутствующих состояниях. Разнообразные показания для представителей этой семьи препаратов частично объясняют их сегодняшнее место наиболее часто назначаемых препаратов с целью лечения гипертензии в США. Один из антагонистов кальция, амлодипин, сегодня является наиболее популярным антигипертензивным препаратом в мире.

Кроме этого, почти определенно основную роль в популярности этих препаратов сыграл эффективный маркетинг. Однако маркетинг не смог бы обеспечить такое широкое использование, если бы эти препараты не сочетали эффективность и хорошую переносимость. Тем не менее, на протяжении последних нескольких лет появилась серия сообщений, связывающих повышенную частоту возникновения ИБС, рака, желудочно-кишечных кровотечений и суицидов с применением разнообразных БКК.

Большинство этих сообщений были неконтролируемыми, ретроспективными исследованиями по принципу «случай-контроль». В них определяли частоту использования различных БКК по сравнению с другими препаратами у пациентов, у которых была выявлена ИБС, рак, желудочно-кишечное кровотечение или попытка самоубийства. Практически все эти сообщения касались использования краткодействующих форм верапамила, дилтиазема или нифедипина. Однако на длительнодействующие формы БКК также возлагалась доля ответственности по ассоциативному принципу за выявленные случаи. В то время как большие дозы краткодействующих БКК могут вызывать аггравацию ИБС посредством симпатической активации, индуцированной внезапным снижением АД, длительнодействующие препараты таких реакций не вызывают.

Результаты многих проспективных контролируемых исследований нивелировали эти широко опубликованные предположения. В крупнейшем исследовании гипертензии ALLHAT, в котором велось тщательное наблюдение за 9000 пациентов, получающих амлодипин, «смертность от несердечных причин была существенно снижена в группе БКК амлодипина» (29).

Возможно, единственным положительным исходом этой искаженной кампании было осознание того, что сублингвальный нифедипин слишком часто использовался для лечения гипертензивных «псевдокризисов». На самом деле, риски использования сублингвального нифедипина могут не превышать риски использования других препаратов, быстро снижающих АД, а большое число сообщений о побочных эффектах нифедипина могут просто отражать его более широкое использование. Тем не менее, сублингвальный нифедипин должен использоваться лишь в тех случаях, когда угрожающая жизни гипертензия не может адекватно корригироваться с помощью

парентерального препарата, что будет обсуждаться далее в этом разделе. За исключением этой ситуации, нет других показаний для использования краткодействующего нифедипина при гипертензии. Для большинства пациентов с не угрожающей жизни, но тяжелой гипертензией, при которой АД необходимо снизить в пределах часов, нужно использовать один или несколько из разнообразных быстродействующих пероральных препаратов.

### **Общие рекомендации**

Независимо от препарата, избранного для начальной терапии, необходимо соблюдать три дополнительные общие рекомендации. Начинайте с низкой дозы и постепенно титруйте ее; используйте длительнодействующие формы препаратов, которые принимаются один раз в день; если это отвечает потребностям пациента, используйте комбинации препаратов, как рекомендовано JNC-VII для тех пациентов, у которых АД  $\geq 160/100$  мм рт. ст.

### **Низкие стартовые дозы**

Многие пациенты и большинство врачей торопятся достичь контроля АД при гипертензии. Мотивы, как обычно, хорошие: уменьшить потери времени и средств, необходимые для контроля этого заболевания, и быстрее защитить пациента от рисков нелеченной гипертензии. (Ограничения, накладываемые современной системой здравоохранения, направленной на сокращение затрат на лечение, еще больше способствуют принципу «быстрого и легкого» контроля.)

К сожалению, последствия такого подхода часто плохие. Быстрое и выраженное снижение АД часто провоцирует симптомы усталости, утомляемости и головокружения, вероятно, вследствие снижения перфузии мозга, когда системное давление снижается даже до уровней, которые не являются «гипотензивными» и которые хорошо переносятся лицами с нормотензией (рис. 6). Показано, что ауторегуляция у нормотензивных лиц поддерживает нормальный церебральный кровоток в диапазоне уровней АД от самых низких (90/50 мм рт. ст.) до самых высоких (180/120 мм рт. ст.). У пациентов с гипертензией кривая ауторегуляции смещена вправо, поскольку утолщенные сосуды способны поддерживать перфузию даже при очень высоких уровнях давления, которые не могли бы переноситься нормотензивными лицами. С другой стороны, если АД снижается у пациента с гипертензией ниже среднего давления 100–110 мм рт. ст., то есть 140/90 мм рт. ст., церебральный кровоток начинает снижаться. К счастью, через определенное время у леченных пациентов кривая смещается влево. Таким образом, они могут переносить более низкие уровни давления.

При резком снижении АД может возникать гипоперфузия и других органов. Среди них — сердце, почки и, возможно, что больше всего беспокоит многих мужчин, пенис. Чтобы достичь эрекции и поддержать ее, кровоток в пенисе должен увеличиться почти в 10 раз. Особенно в тех случаях, когда кровоток к гениталиям уже скомпрометирован атеросклеротическими сужениями артерий, резкое снижение системного давления может индуцировать импотенцию, тогда как более медленное и менее выраженное снижение давления может переноситься пациентом.

Если применять принцип «начинать с низких доз и увеличивать их медленно», хороший контроль АД должен быть достигнут в пределах нескольких месяцев. При этом возникает минимальное количество симптомов, обусловленных гипоперфузией тканей, или они вообще отсутствуют. Если пациенты контролируют свое АД дома с помощью полуавтоматических приборов, можно легко титровать лечение



**Рис. 6.** Идеализированные кривые церебрального кровотока при разных уровнях системного артериального давления у лиц с нормотензией и гипертензией. При хронической гипертензии продемонстрирован сдвиг ауторегуляции вправо. (Адаптировано из источника 47.)

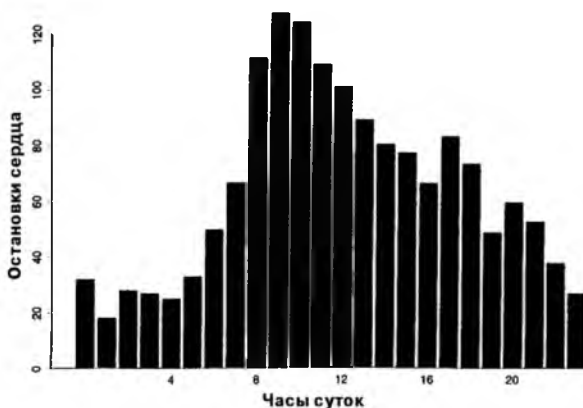
без необходимости визитов в офис врача. Для большинства пациентов, не находящихся в состоянии дистресса, следующее титрование дозы вверх должно выполняться лишь через 4–6 недель, что позволяет полностью проявить эффективность предыдущей дозы.

### ДОЗИРОВАНИЕ ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Длительнодействующим формам препаратов, обеспечивающим 24-часовую эффективность, отдают предпочтение, по сравнению с короткодействующими препаратами, по многим причинам: (1) приверженность пациентов к лечению лучше при дозировании препаратов один раз в день; (2) для некоторых препаратов уменьшение количества таблеток сопровождается снижением стоимости; (3) контроль гипертензии постоянный и гладкий, а не перемежающийся; (4) обеспечивается снижение риска внезапной смерти, инфаркта миокарда и инсульта, являющихся следствием внезапного повышения АД после пробуждения от ночного сна. Препараты с продолжительностью действия свыше 24 ч, такие как амлодипин и трандолаприл, привлекательны еще и тем, что обеспечивают защиту многих пациентов, случайно пропускающих, по крайней мере, одну дозу препарата каждую неделю.

Первые три причины очевидны. Четвертая заслуживает дополнительного комментария, поскольку все сердечно-сосудистые катастрофы чаще возникают в первые несколько часов после утреннего пробуждения (рис. 7). Если препараты, действующие менее 24 ч, принимаются лишь один раз в день — утром, АД пациента будет плохо контролироваться на протяжении нескольких часов как раз перед пробуждением от ночного сна и после него, когда необходимость контроля является наиболее критической. Поэтому должны выбираться препараты с полной 24-часовой эффективностью, которые могут обеспечить полную защиту от сердечно-сосудистых катастроф, возникающих в ранние утренние часы.

Проводился маркетинг специальной формы БКК верапамила, которая не высвобождает активный препарат на протяжении 4–6 ч. Препарат должен приниматься



**Рис. 7.** Распределение времени, когда было получено сообщение о 1558 эпизодах остановки сердца вследствие сердечной этиологии, при которых не было свидетелей и не проводилось лечение. (Адаптировано из источника 48.)

перед сном, обеспечивая, таким образом, эффективность в ранние утренние часы. Хотя такой «хронобиологический подход» рационален, наблюдалась одинаковая эффективность терапии, начинавшейся с  $\beta$ -блокатора либо диуретика (32). Если максимальный эффект возникает в период от 2 до 6 ч после приема препарата, что является верным для многих лекарственных форм, прием препарата перед сном может индуцировать ночную гипоперфузию тканей, поскольку АД обычно спонтанно снижается во время сна. Предпочтением автора является назначать все антигипертензивные препараты с 24-часовой эффективностью утром настолько рано, насколько это возможно. Если пациент пробуждается вследствие никтурии за 2–3 ч перед утренним подъемом, медикаменты можно принимать в это время.

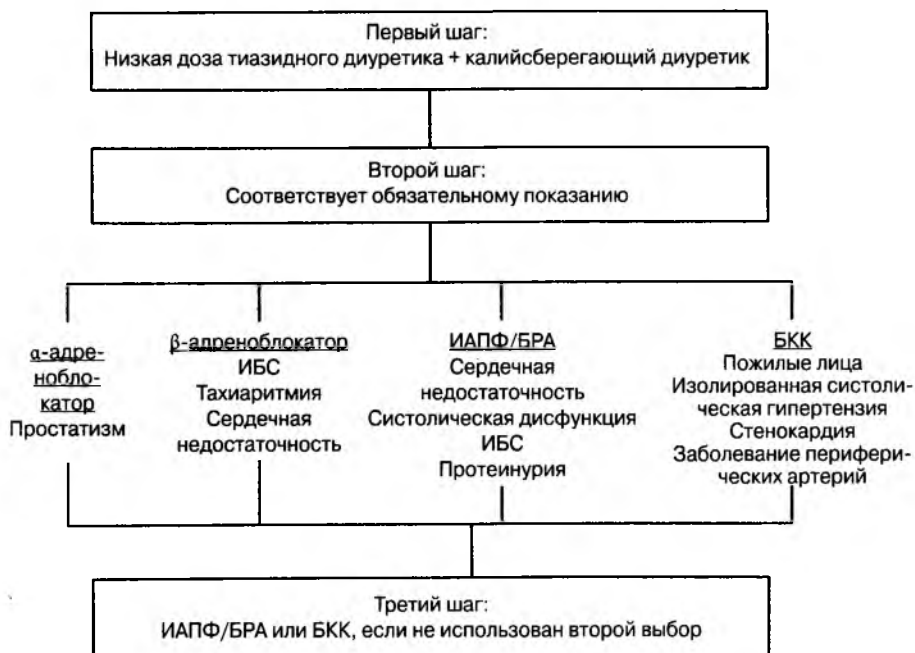
### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Широко использовались два типа комбинаций препаратов — тиазидный диуретик с калийсберегающим диуретиком и тиазидный диуретик с  $\beta$ -блокатором, ингибитором АПФ или БРА. В соответствии с рекомендациями JNC-VII, в качестве начальной терапии предпочтение нужно отдавать второму типу комбинаций, а у пациентов, лечение которых начали с монотерапии диуретиком, но которым нужно назначить второй препарат, они являются логическим вторым шагом.

Кроме того, имеются комбинации ингибиторов АПФ с БКК. Такие комбинации не только показаны пациентам, у которых для контроля АД требуется три или больше препаратов, но они также снизят частоту наиболее распространенного побочного эффекта БКК — отека в области лодыжек (33).

### Второй шаг медикаментозной терапии

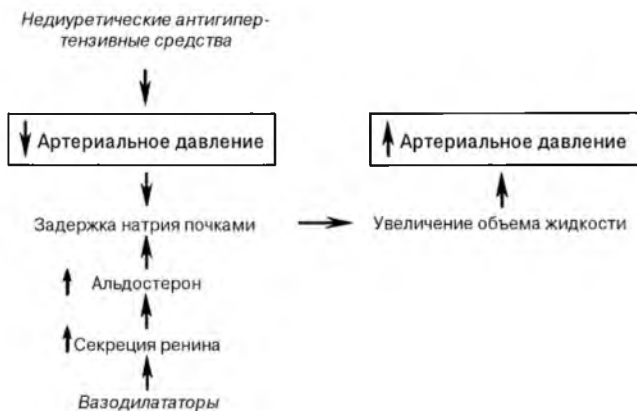
Как уже отмечалось, приблизительно у 70% пациентов, регулярно принимающих монотерапию, не достигнут целевой уровень АД. Как показано на рисунке 8, выбор второго препарата должен соответствовать специфическим потребностям конкретного пациента. Список обязательных показаний на рисунке 8 напоминает информацию, представленную в таблице 3, но основан на диуретике как препарате выбора.



**Рис. 8.** Алгоритм лечения гипертензии при отсутствии почечной недостаточности. ИАПФ — ингибитор АПФ; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; БКК — блокатор кальциевых каналов; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Потребность в назначении какого-либо диуретического средства базируется на принципе «давление-натрийурез», сформулированном ныне покойным Arthur Guyton. Он описал обычно существующую связь между системным АД и экскрецией натрия почками. Для развития и сохранения гипертензии эта связь должна быть перепрограммирована. Если такого перепрограммирования не происходит, повышение давления будет вызывать натрийурез, и уменьшение объема жидкости возвратит давление к норме. Лишь при смещении этой взаимосвязи вправо гипертензия станет устойчивой. Следствием этого смещения вправо может быть следующее: если АД снизить при помощи недиуретического препарата, почки воспринимают это давление как слишком низкое для своего нормального функционирования и задерживают дополнительное количество натрия и воды. В результате объем жидкости в организме увеличивается, и АД повышается (рис. 9). Проблема даже усугубляется при использовании прямых вазодилататоров, таких как миноксидил, стимулирующих секрецию ренина.

Возможность реактивной задержки жидкости была распознана вскоре после введения в клиническую практику недиуретических антигипертензивных препаратов. Как выяснилось, при монотерапии через какое-то время они теряют свою эффективность, однако она полностью возобновляется после добавления диуретика. Эта проблема может быть менее выражена при использовании более новых препаратов, таких как БКК, которые имеют определенный натрийуретический эффект, или ингибиторов АПФ и БРА, притупляющих механизм, опосредованный через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Тем не менее, реактивная задержка натрия может все же препятствовать полной экспрессии эффективности этих препаратов. Их эффективность четко повышается при добавлении диуретика.



**Рис. 9.** Механизм, с помощью которого недиуретические антигипертензивные средства могут утрачивать свою эффективность вследствие реактивной задержки натрия почками. (Адаптировано из источника 49.)

### **Третий шаг медикаментозной терапии**

Если целевой уровень АД все же не был достигнут, последовательно нужно добавлять препараты других классов, даже если необходимо будет использовать схему из четырех или пяти препаратов. К счастью, лишь около 5% пациентов не реагируют на средние дозы трех препаратов, одним из которых является диуретик. Как будет описано в следующем подразделе, резистентность к терапии обычно определяется как АД свыше 140/90 мм рт. ст., несмотря на использование трех препаратов.

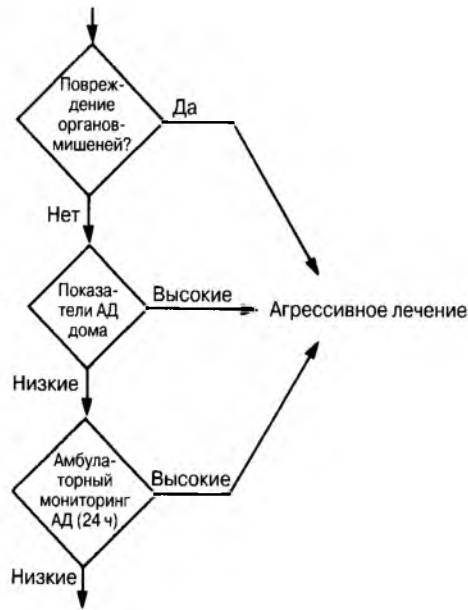
Если сохраняется резистентность и ее невозможно преодолеть с помощью шагов, описанных в следующем подразделе, нужно рассмотреть возможность направления пациента к специалисту в области гипертензии. Если практикующий врач не знает о таких специалистах, их список представлен Американским обществом гипертензии ([www.ash-us.org](http://www.ash-us.org)), которое сертифицирует специалистов, имеющих особый опыт лечения пациентов с осложненной гипертензией.

## **ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Если офисные показатели АД постоянно повышены, несмотря на усиливающуюся терапию, нужно рассмотреть возможность псевдорезистентности вследствие эффекта белого халата. Как показано на рисунке 10, при существенном повреждении органов-мишеней нужно предположить наличие истинной резистентности и необходимость дополнительной терапии. Но при отсутствии прогрессирующего повреждения органов-мишеней нужно получить измерения АД, выполненные дома самим пациентом, и, если возможно, выполнить амбулаторный мониторинг АД перед дальнейшим усилением терапии.

Из всех причин истинной резистентности к терапии, представленных в таблице 4, вероятно, наиболее распространенной является плохая приверженность к лечению. Если пациент принимает выписанные медикаменты, нужно осуществить поиск

Постоянно повышенные уровни клинического АД



Лечение в соответствии с показателями АД дома

**Рис. 10.** Предложенная схема измерения артериального давления у пациентов с предполагаемой резистентной гипертензией. (Адаптировано из источника 50.)

относительно наличия взаимодействия препаратов, одного или нескольких ассоциированных состояний либо идентифицируемых (вторичных) форм гипертензии.

Во многих исследованиях таких групп пациентов наиболее распространенной причиной резистентности была объемная перегрузка вследствие различных причин, наиболее вероятно, неадекватной диуретической терапии. В свою очередь, это зачастую является следствием использования единственной на протяжении дня дозы краткогодействующего петлевого диуретика — фуросемида. Если фуросемид используется один раз в день, краткая продолжительность действия обеспечивает лишь транзитный натрийурез и уменьшение эффективного объема крови. После того как пациент съедает обед или ужин, все количество натрия, которое вначале было экскретировано, снова задерживается. Таким образом, в конце дня пациент возвращается в то же состояние, которое было до приема фуросемида утром, если не учитывать утренний дискомфорт, когда он опорожнял мочевой пузырь на протяжении 2–3 часов после приема диуретика.

У пациентов с интактной функцией почек единственная утренняя доза тиазидного диуретика обычно будет обеспечивать постоянное уменьшение объема жидкости, что необходимо для снижения АД. У пациентов с выраженным повышением АД, которые принимают дополнительно один или больше других препаратов (кроме тиазида), тенденция относительно реактивной задержки натрия, что продемонстрировано на рисунке 9, может требовать использования больших доз тиазидных диуретиков, чем необходимо для большинства пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью эффективными могут быть две или три дозы краткогодействующего петлевого диуретика. Однако лучший контроль, вероятно, будет достигнут при использовании одной дневной дозы таких длительно-



**Таблица 4**  
**Причины недостаточной реакции на терапию**

---

Псевдорезистентность
Эффект белого халата или повышения давления в кабинете врача
Псевдогипертензия у пожилых пациентов
Недостаточная приверженность к лечению
Побочные эффекты или высокая стоимость препаратов
Отсутствие последовательного и непрерывного наблюдения со стороны семейного врача
Неудобная или хаотическая схема дозирования
Непонимание инструкций по приему препарата
Синдром органического поражения головного мозга (например, дефицит памяти)
Причины, связанные с препаратами
Слишком низкие дозы
Несоответствующие комбинации
Быстрая инактивация (например, гидралазин)
Эффекты и взаимодействия препаратов
Нестероидные противовоспалительные препараты
Симпатомиметики
Назальные деконгестанты
Ингибиторы аппетита
Кокаин и другие запрещенные препараты
Кофеин
Пероральные контрацептивы
Стероидные гормоны надпочечников
Лакрица (например, может входить в состав жевательного табака)
Циклоспорин, такролимус
Эритропозтин
Ассоциированные состояния
Курение
Прогрессирующее ожирение
Сонное апноэ
Инсулинорезистентность или гиперинсулинемия
Потребление этанола более 30 мл/сутки
Индуцированная тревогой гипервентиляция или панические атаки
Хроническая боль
Выраженная вазоконстрикция (феномен Рейно, артрит)
Идентифицируемые причины гипертензии
Паренхиматозное заболевание почек
Реноваскулярное заболевание
Первичный альдостеронизм
Феохромоцитома и др.
Перегрузка объемом
Чрезмерное потребление натрия
Прогрессирующее поражение почек (нефросклероз)
Задержка жидкости вследствие снижения артериального давления
Неадекватная терапия диуретиками

---

Модифицировано из источника 51.

действующих и мощных препаратов, как метолазон или торасемид. Кроме этого, требуется осторожность, когда пациент принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они могут противодействовать эффективности большинства антигипертензивных препаратов (34) и спровоцировать возникновение острой почечной недостаточности у некоторых пациентов, у которых уже имеется хроническая почечная недостаточность.

### **ЛЕЧЕНИЕ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Небольшое число пациентов, поступающих в стационар с гипертензивными неотложными состояниями (табл. 5), практически всегда должны получать парентераль-

ное лечение (табл. 6) в палате интенсивной терапии, где возможно проведение тщательного мониторинга. Выбор препарата обычно базируется на опыте врача палаты интенсивной терапии. Но, как отмечено в таблице 6, определенные типы неотложных состояний лучше всего лечить специфическими парентеральными средствами.

Многие пациенты с выраженным повышением АД, но при отсутствии прогрессирующего повреждения органов-мишеней или других признаков истинного гипертензивного неотложного состояния, рассматриваются как пациенты с «гипертензивным ургентным состоянием», то есть им необходимо неотложно снижать АД, но они не требуют парентерального лечения. На протяжении многих лет наиболее распространенным методом лечения таких пациентов был нифедипин сублингвально. Назначение этого препарата резко сократилось после того, как было описано увеличение частоты ишемических событий в связи с его применением (35). Такие последствия не являются ни неожиданными, ни уникальными для сублингвальной формы нифедипина. Они наблюдались при применении практически каждого быстродействующего антигипертензивного препарата у пациентов с существенным повышением АД. Практически не вызывает сомнения, что явно большее число побочных эффектов, о которых сообщали при терапии сублингвальной формой нифедипина, получено за счет намного большего числа пациентов, которые принимали этот препарат.

Вероятно, относительная опасность сублингвальной формы нифедипина была преувеличена, поскольку миллионы пациентов с гипертонией использовали капсулы нифедипина на протяжении десятилетий перед тем, как появились на рынке длительнодействующие антагонисты кальция, и этот препарат не вызывал острых ишемических событий. Однако Grossman и соавт. (35) определенно правильно считают, что этот препарат чрезмерно часто применяли у пациентов с «псевдонеотложными состояниями», то есть с высоким уровнем АД, но без других показаний для его быстрого снижения.

В то же время, имеется довольно значительное число пациентов, требующих достаточно быстрого лечения, в том числе большинство пациентов с устойчивым уровнем АД выше 210/120 мм рт. ст. Грамотный и внимательный врач сразу назначит таким пациентам лечение, пока не достигнет более безопасного уровня АД, вероятно, ниже 180/110 мм рт. ст. Имеются несколько пероральных препаратов, которые начинают действовать в пределах 30–60 мин и снижают АД через 2–6 ч. Это не настолько быстро, чтобы индуцировать ишемию, но достаточно быстро, чтобы позволить пациенту отправиться домой со схемой применения длительнодействующих медикаментов. При этом необходимо обеспечить за таким пациентом тщательное наблюдение, чтобы убедиться в достижении контроля АД и выполнении необходимых исследований. Эти быстродействующие препараты включают пероральный фуросемид, пропранолол, каптоприл, никардипин, фелодипин или нифедипин.

## **ЛЕЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ**

Ограниченный объем раздела не позволяет осветить все специфические популяции, которые могут встречаться в практике клинициста, — от младенцев и детей до беременных женщин, а также пациентов с разнообразными сопутствующими состояниями. Дополнительное внимание будет уделено трем группам пациентов с гипертонией, поскольку они довольно многочисленны и требуют специального рассмотрения: пожилые пациенты, пациенты с диабетом, а также пациенты с сопутствующими сердечными заболеваниями.

**Таблица 5**  
**Ургентные состояния при гипертензии**

---

Ускоренная-злокачественная гипертензия с отеком диска зрительного нерва
Цереброваскулярные состояния
Гипертензивная энцефалопатия
Атеротромботический инфаркт мозга с тяжелой гипертензией
Внутричерепное кровоизлияние
Субарахноидальное кровоизлияние
Черепно-мозговая травма
Сердечные состояния
Острое расслоение аорты
Острая левожелудочковая недостаточность
Острый или угрожающий инфаркт миокарда
После операции аортокоронарного шунтирования
Почечные состояния
Острый гломерулонефрит
Реноваскулярная гипертензия
Почечный криз вследствие коллагеновых заболеваний сосудов
Тяжелая гипертензия после трансплантации почки
Избыток циркулирующих катехоламинов
Криз при феохромоцитоме
Пищевые или медикаментозные взаимодействия с ингибиторами моноаминоксидазы
Использование симпатомиметических препаратов (кокаин)
Рикошетная гипертензия после внезапного прекращения приема антигипертензивных препаратов
Автоматическая гиперрефлексия после спинномозговой травмы
Эклампсия
Хирургические состояния
Тяжелая гипертензия у больных, требующих неотложного хирургического вмешательства
Послеоперационная гипертензия
Послеоперационное кровотечение с линий наложения сосудистых швов
Тяжелые ожоги тела
Тяжелое носовое кровотечение
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

---

Адаптировано из источника 52.

Беременные женщины с ранее существовавшей гипертензией могут безопасно продолжать прием препаратов, которые они использовали до беременности, за исключением ингибиторов АПФ и БРА, которые должны быть отменены сразу после подтверждения беременности. Поскольку очень ограниченное количество исследований документировали безопасность более новых препаратов для плода, как это ранее было продемонстрировано для метилдопы, этот препарат и сегодня выбирает большинство акушеров в США. При необходимости также используется внутривенный гидралазин.

### **Гипертензия у пожилых пациентов**

Лица в возрасте свыше 65 лет являются самой большой и наиболее быстро увеличивающейся частью популяции пациентов с гипертензией. Более половины людей в этом возрасте имеют гипертензию, а две трети пациентов с гипертензией имеют изолированную систолическую гипертензию (ИСГ). ИСГ является серьезным фактором риска всех сердечно-сосудистых осложнений, особенно инсульта, но также инфаркта миокарда. К счастью, лечение пожилых людей либо с ИСГ, либо комбинированной систолической и диастолической гипертензией обеспечивает отличную защиту против всех этих осложнений (табл. 7) (4). У пожилых пациентов с гипертензией в течение относительно короткого периода наблюдения в рандомизированных клинических исследованиях была отмечена даже более выраженная защита против

**Таблица 6**  
**Препараты для парентерального введения при лечении urgentных состояний при гипертензии**

<i>Препарат</i>	<i>Доза</i>	<i>Начало действия</i>	<i>Прод. действия</i>	<i>Побочные эффекты<sup>1</sup></i>	<i>Особые показания</i>
Диуретики					
Фуросемид	20–40 мг на протяжении 1–2 мин, повторить введение и использовать более высокие дозы при почечной недостаточности	5–15 мин	2–3 ч	Уменьшение объема циркулирующей крови, гипокалиемия	Обычно необходим для поддержки эффективности других препаратов
Вазодилаторы					
Нитро-пруссид	0,25–10 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии	Сразу	1–2 мин	Тошнота, рвота, подергивание мышц, потливость, интоксикация тиоцианатом и цианидом	Большинство urgentных состояний при гипертензии, требуется осторожность при высоком внутричерепном давлении или азотемии
Нитроглицерин	5–100 мкг/мин в виде в/в инфузии	2–5 мин	5–10 мин	Головная боль, рвота, метгемоглобинемия, развитие толерантности при длительном использовании	Коронарная ишемия
Фенолдопам	0,1–0,6 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии	4–5 мин	10–15 мин	Рефлекторная тахикардия, повышение внутриглазного давления, головная боль	Почечная недостаточность, после операций
Никардипин	5–15 мг в/в	5–10 мин	1–4 ч	Головная боль, тошнота, покраснение лица, тахикардия, локальный флебит	Используется при большинстве urgentных состояний при гипертензии; требуется осторожность при острой сердечной недостаточности
Гидралазин	10–20 мг в/в 10 мг в/м	10–20 мин при в/в введении, 20–30 мин при в/м введении	3–8 ч	Тахикардия, покраснение лица, головная боль, рвота, усиление стенокардии	Экламсия; требуется осторожность при высоком внутричерепном давлении
Эналаприлат в/в	1,25–5 мг каждые 6 ч	15 мин	6 ч	Стремительное снижение давления при состояниях с высоким уровнем ренина; варибельность реакции на препарат	Острая левожелудочковая недостаточность
Адреноблокаторы					
Фентоламин	5–15 мг в/в	1–2 мин	3–10 мин	Тахикардия, покраснение лица, головная боль	Избыток катехоламинов
Эсмолол	200–500 мкг/кг/мин на протяжении 4 мин, после этого	1–2 мин	10–20 мин	Гипотензия, тошнота	Расслоение аорты, состояния после операций
Лабеталол	50–300 мкг/кг/мин в/в 20–80 мг в/в в виде болюса каждые 10 мин; 2 мг/мин в виде в/в инфузии	5–10 мин	3–6 ч	Рвота, покалывания в области кожи головы, жжение в горле, головокружение, тошнота, сердечные блокады, ортостатическая гипотензия	Используется при большинстве urgentных состояний при гипертензии, за исключением острой сердечной недостаточности

<sup>1</sup> В порядке быстроты возникновения эффекта.

<sup>2</sup> Гипотензия может возникать при назначении любого из перечисленных ниже средств.

<sup>3</sup> Также доступны формы других блокаторов кальциевых каналов для внутривенного (в/в) введения. (Модифицировано из источника 52.)

коронарных событий, чем у молодых пациентов. Вероятно, это связано с изначально намного большим ближайшим риском осложнений у пожилых. В большинстве исследований пожилых пациентов терапия начиналась с низкой дозы диуретика или длительнодействующего дигидропиридинового антагониста кальция. Именно этим препаратам отдано предпочтение в Европейских рекомендациях по лечению пожилых людей с ИСГ. Однако в недавнем большом Австралийском исследовании с участием пациентов, средний возраст которых составлял 72 года, а среднее АД — 167/91 мм рт. ст., у мужчин терапия на основе ингибитора АПФ оказывала большую защиту, чем терапия на основе диуретика (36). Кроме этого, комбинация ингибитора АПФ и диуретика снижала частоту повторных инсультов и замедляла ухудшение когнитивной функции у пожилых пациентов, имевших в анамнезе инсульт (37).

Поскольку другие препараты также эффективны у пожилых пациентов, при наличии сопутствующих состояний, требующих назначения таких препаратов, они могут логически использоваться в виде монотерапии или, что более предпочтительно, с низкой дозой диуретика. Это особенно верно относительно  $\beta$ -блокаторов: в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, в которые включали пожилых пациентов с гипертензией, монотерапия  $\beta$ -блокаторами не снижала коронарную или общую смертность (38). Поэтому, если у пожилого пациента с гипертензией требуется назначение  $\beta$ -блокатора, например, после острого инфаркта миокарда, этот препарат должен применяться с низкой дозой диуретика.

### **Исключить риски, связанные с терапией**

Пожилые пациенты более склонны к разнообразным потенциальным рискам при применении антигипертензивных препаратов (табл. 8). В частности, у них часто наблюдают постуральную и постпрандиальную гипотензию (39), которая при назначении антигипертензивной терапии может существенно усугубляться. Довольно часто их гипертензию, отмечающуюся в положении сидя или лежа, можно начать лечить лишь после того, как удастся корригировать постуральную и постпрандиальную гипотензию с помощью разных способов, включая медленное поднятие из сидячего положения, повышение головного конца кровати, изометрические нагрузки и прием пищи небольшими порциями. Небольшому числу пациентов необходимо назначить дополнительные препараты, включая  $\alpha$ -антагонисты мидодрин или октреотид.

Поскольку единственным медицинским состоянием, которое у пожилых пациентов встречается чаще, чем гипертензия, является остеоартрит, многие применяют НПВП. Как уже отмечалось, эти препараты могут препятствовать антигипертензивной эффективности всех антигипертензивных препаратов, с вероятным исключением БКК. Поэтому, если только возможно, вместо НПВП должны использоваться другие анальгетики, включая ацетаминофен.

Поскольку пожилые пациенты склонны как к чрезмерному, так и недостаточному лечению, для них особенно ценным является самомониторинг АД дома. Таким образом можно распознать эффект белого халата, который в количественном эквиваленте чаще встречается среди пожилых пациентов, что позволяет обеспечить адекватную, но не чрезмерную терапию.

### ***Пациенты с диабетом и гипертензией***

Пациенты с диабетом с большей вероятностью имеют гипертензию, чем таковые с диабетом, и большее количество пациентов с гипертензией, чем нормотензивных лиц, имеют сахарный диабет. Комбинация этих заболеваний крайне опасна: развитие всех диабетических микро- и макрососудистых осложнений ускоряется при

Таблица 7

**Снижение относительного риска фатальных событий, а также комбинированного показателя фатальных и нефатальных событий у пациентов, получающих активную антигипертензивную терапию, по сравнению с плацебо или без лечения**

	Систолю-диастолическая гипертензия		Изолированная систолическая гипертензия	
	Снижение риска	P	Снижение риска	P
Смертность				
От всех причин	-14%	<0,01	-13%	0,02
Сердечно-сосудистая	-21%	<0,001	-18%	0,01
Несердечно-сосудистая	-1%	Не исследовалась		Не исследовалась
Фатальные и нефатальные события				
Инсульт	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Коронарные события	-14%	<0,01	-23%	<0,001

Адаптировано из источника 4.

наличии гипертензии. Поскольку пациенты с диабетом в наше время живут дольше, они склонны к развитию кардиомиопатии и нефропатии. Течение обоих этих заболеваний ухудшается при наличии гипертензии, и сегодня они являются лидирующими причинами преждевременной смертности. Антигипертензивная терапия должна назначаться у пациентов с диабетом при более низких уровнях АД (свыше 130/80 мм рт. ст.), и целевой уровень АД является еще более низким (1, 4). Поскольку большинство пациентов с диабетом имеют ожирение, должна выполняться энергичная программа снижения массы тела через ограничение калорий и физическую активность. При подборе антигипертензивных средств препаратом первого выбора должен быть ингибитор АПФ или, особенно при диабете 2-го типа с нефропатией, БРА, а вторым препаратом — тиазидный диуретик в соответствующей дозе. Ингибиторы АПФ или БРА могут защищать почки у пациентов с диабетом и гипертензией лучше, чем БКК или другие препараты (40). Однако самой важной задачей является снижение системного АД до уровней ниже 130/80 мм рт. ст., если только это возможно.

### **Пациенты с гипертензией и сердечными заболеваниями**

Поскольку эти разнообразные заболевания детально описаны в других разделах, мы сделаем акцент лишь на нескольких специфических проблемах, имеющих отношение к сопутствующей гипертензии.

#### **Гипертрофия левого желудочка**

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) выявляют при электрокардиографии приблизительно у 25% пациентов с гипертензией, а при эхокардиографии — более чем у половины. Поскольку ГЛЖ — это независимый фактор риска коронарной смертности у пациентов с гипертензией, ее следует тщательно исследовать. Регресс гипертрофии используется как суррогатная конечная точка эффективной терапии гипертензии. До сих пор отсутствуют убедительные данные, что знание либо о наличии, либо о регрессе ГЛЖ добавляет достаточно полезной информации, чтобы оправдать рутинное выполнение эхокардиографии у всех пациентов с гипертензией.

Тем не менее, в многочисленных исследованиях изучалась относительная способность различных антигипертензивных препаратов вызывать регресс ГЛЖ. Предполагают, что сам по себе регресс гипертрофии оказывает благоприятное действие, выходящее за пределы простого снижения АД. Все модификации образа жизни

**Таблица 8**  
**Факторы, вероятно, увеличивающие риск гипотензивной фармакотерапии**  
**у пожилых лиц**

<i>Фактор</i>	<i>Потенциальные осложнения</i>
Сниженная активность барорецепторов Нарушенная авторегуляция мозговых сосудов	Ортостатическая гипотензия Церебральная ишемия при незначительном снижении системного давления
Сниженный внутрисосудистый объем	Ортостатическая гипотензия; снижение объема циркулирующей крови; гипонатриемия
Чувствительность к гипокалиемии	Аритмия; мышечная слабость
Сниженная функция почек и печени	Накопление препарата
Полипругмазия	Взаимодействие препаратов
Изменения со стороны центральной нервной системы	Депрессия; спутанность сознания

и все антигипертензивные препараты, за исключением прямых вазодилататоров, вызывают регресс ГЛЖ. При этом ингибиторы АПФ и БРА, возможно, несколько более эффективны в этом аспекте, чем другие классы препаратов, обеспечивающие одинаковую антигипертензивную эффективность (41).

### **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

ГЛЖ часто является предшественником сердечной недостаточности. В популяции Фремингемского исследования гипертензия была предшествующим фактором более чем у 90% пациентов с сердечной недостаточностью. Роль гипертензии как фактора возникновения сердечной недостаточности не всегда может быть распознана. Когда сердечный выброс падает, системное АД может снижаться, несмотря на активацию вазоконстрикторных нейрогормональных механизмов.

Лечение обычно должно включать диуретик, ингибитор АПФ или, если пациента мучает кашель, БРА,  $\alpha$ - $\beta$ -блокатор карведилол и блокатор альдостерона. Если необходимо лечить стенокардию или гипертензию у пациентов с сердечной недостаточностью, доказано, что безопасными являются длительнодействующие дигидропиридиновые БКК амлодипин и фелодипин.

### **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

Кроме особой способности  $\beta$ -блокаторов и длительнодействующих БКК лечить стенокардию и гипертензию, для  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов альдостерона доказано, что они оказывают защитное действие у пациентов с систолической дисфункцией после острого инфаркта миокарда.

Нужно помнить о двух важных моментах у пациентов с гипертензией и ИБС. Во-первых, если исходное диастолическое давление превышает 90 мм рт. ст., при лечении оно не должно снижаться ниже 80 мм рт. ст., поскольку имеется вероятность наличия кривой J. Во-вторых, нужно избегать краткодействующих БКК, способных внезапно снижать АД и, таким образом, активизировать симпатическую нервную систему, оказывая еще больший стресс на уже скомпрометированный миокард.

## **НЕОБХОДИМОСТЬ УЛУЧШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ**

Как было отмечено в начале этого раздела, большинство пациентов с гипертензией в США и других странах не получают адекватного лечения. Значительную долю вины можно возложить на врачей, которые не прилагают достаточных усилий, чтобы

довести с помощью лечения АД пациентов до целевых уровней. Еще большую роль играет неприверженность пациентов к лечению.

Лишь для некоторых вмешательств доказана эффективность в улучшении приверженности пациентов к лечению (42). Это, в частности, применение более удобной для пациентов системы оказания медицинской помощи, специальные контейнеры для лекарств, мониторирующие извлечение содержимого, самомониторинг АД дома и наличие специального штата медработников, обеспечивающего напоминание, поддержку, обратную связь и стимулирование пациентов к приему препаратов. Описанные вмешательства сопровождаются дополнительными затратами и требуют увеличения усилий врачей и медработников, однако положительный эффект превосходит издержки.

Препараты, которые легко использовать, должны помочь. Показано, что качество жизни улучшалось при назначении эффективных медикаментов, которые принимаются один раз в день, а также при снижении массы тела и повышении физической активности (43). С другой стороны, сексуальная потенция у мужчин может снижаться при использовании типа препарата, который рекомендуется наиболее часто, — низких доз диуретика (44). Очевидно, нужно быть внимательным, чтобы распознать сексуальную дисфункцию, связанную с лечением гипертензии. К счастью, наиболее широко используемый препарат для лечения импотенции, силденафил, не имеет нежелательных взаимодействий ни с одним из пероральных антигипертензивных препаратов. Однако его следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, и он противопоказан пациентам, принимающим нитраты.

## ПРОШЛОЕ И БУДУЩЕЕ

Лечение гипертензии существенно улучшилось за последние 30 лет. Несмотря на то, что в настоящее время лишь 59% пациентов с гипертензией в США получают лечение и лишь у 34% получающих лечение АД адекватно контролируется (1), нужно признать, что эти показатели существенно улучшились, по сравнению с 1980 годом. Несомненно, это улучшение сыграло существенную роль в выраженном снижении смертности от ИБС и инсульта в США.

Но не вызывает сомнения, что нужно сделать намного больше. Даже среди предположительно адекватно леченных пациентов с гипертензией отдаленная частота возникновения сердечно-сосудистого заболевания остается выше, чем среди нормотензивных пациентов (45). В особенности пациенты с гипертензией с высокими уровнями общего сердечно-сосудистого риска, обусловленными наличием других известных факторов риска, не имеют адекватной защиты от заболеваемости и смертности, несмотря на успешную антигипертензивную терапию (46).

Одним из вероятных решений этой проблемы является более интенсивная антигипертензивная терапия, которую нужно всегда титровать до достижения соответствующих целевых уровней АД. Разрабатываются новые и, как мы надеемся, лучшие антигипертензивные препараты, так что можно будет легче достигать адекватного контроля АД. Кроме того, нужно уделять больше внимания другим сердечно-сосудистым факторам риска, чтобы все пациенты с гипертензией получили максимальную пользу, которую может обеспечить система здравоохранения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Joint National Committee. The seventh report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560–2571.
2. Cherry DK, Woodwell DA. National ambulatory medical care survey: 2000 summary. *Advances Data (CDC)* 2002;328.
3. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1892–1898.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
5. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21:651–663.
6. Whelton PK, Appel, LJ, Espeland MA, et al. Sodium, reduction, and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. *JAMA* 1998;279:839–846.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
8. Law CM, Shiell AW, Newsome CS, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105:1088–1092.
9. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002;360:659–665.
10. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp. 77–80.
11. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88.
12. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Ann Intern Med* 2003;139:427–436.
13. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230–2237.
14. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects of blood pressure on reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
15. PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–2093.
16. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *Br Med J* 2002;325:628.
17. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Human Hypertens* 2002;16:761–770.
18. Rose G. Strategy of prevention. *Br Med J* 1981;282:1847–1849.
19. Linden W, Lenz JW, Con AH. Individualized stress management for primary hypertension: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001;161:1071–1080.
20. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner J, Koenig W. Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. *Arch Intern Med* 2003;163:1200–1205.
21. Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med* 2002;162:569–574.
22. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836–2844.
23. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405–1413.
24. Sever PS, Dahlufl B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
25. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797–804.
26. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464.
27. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076.
28. Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? *Arch Intern Med* 2001;161:1480–1482.
29. ALLHAT Officers. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981–2997.
30. Psaty BM, Lumley T, Furber CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.
31. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003;107:2512–2518.
32. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
33. Gogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2003;17:207–212.
34. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients <65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959–963.
35. Grossman E, Messeri FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328–1331.
36. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583–592.
37. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.
38. Messeri FH, Grossman E, Goldbout U. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903–1908.
39. Weiss A, Grossman E, Beloosesky Y, Grinblat J. Orthostatic hypotension in acute geriatric ward: is it a consistent finding? *Arch Intern Med* 2002;162:2365–2374.
40. Snow V, Weiss KB, Muthu-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138:587–592.
41. Kjeldsen SE, Dahlufl B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) sub-study. *JAMA* 2002;288:1491–1498.

42. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-2883
43. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157:638-648.
44. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Hypertension* 1997;29:8-14.
45. Anderson OK, Almgren T, Parsson B, et al. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *Br Med J* 1998;317:167-171.
46. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998;16: 761-769.
47. Strangdaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973;1:507-510.
48. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests. *Circulation* 1998;98:31-39.
49. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. In: *Kaplan's Clinical Hypertension, 8th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002. pp. 237-338.
50. Pickering TG. Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1998;11(Suppl 2):II96-II100.
51. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
52. *Kaplan's Clinical Hypertension, 8th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2002. p. 340.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee. The seventh report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension, 8th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
ББК	— блокатор кальциевых каналов
БРА	— блокатор рецепторов ангиотензина
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ГХТЗ	— гидрохлоротиазид
ДГП	— дигидропиридиновый
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
ИСГ	— изолированная систолическая гипертензия
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ALLHAT	— The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; Антигипертензивное и липидоснижающее лечение для предотвращения инфаркта миокарда
DASH	— The Dietary Approaches to Stop Hypertension; Диетические подходы к приостановлению гипертензии
HOT	— The Hypertension Optimal Treatment; Оптимальное лечение гипертензии
JNC-VII	— Joint National Committee; Объединенный национальный комитет
TONE	— The Nonpharmacologic Interventions in the Elderly; Нефармакологические вмешательства у пожилых пациентов

**X**

---

**ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ,  
ПОРАЖАЮЩИЕ СЕРДЦЕ**

---



*Edward K. Kasper, MD***ВВЕДЕНИЕ**

Кардиомиопатии — это заболевания сердечной мышцы, ассоциирующиеся с дисфункцией сердца. Всемирная организация здравоохранения / рабочая группа Международного общества и Федерации кардиологов по определению и классификации кардиомиопатий определили пять подтипов кардиомиопатии (1): дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная, аритмогенная дисплазия правого желудочка и неклассифицируемые кардиомиопатии. Термин *специфическая кардиомиопатия* используется, чтобы обозначить кардиомиопатии, ассоциирующиеся со специфическими, обычно системными заболеваниями. В таблице 1 представлены эхокардиографические характеристики основных типов кардиомиопатий.

**ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ**

Определяющими элементами дилатационной кардиомиопатии являются увеличение левого желудочка (ЛЖ) и снижение его сократимости. Дилатационная кардиомиопатия — наиболее распространенная форма кардиомиопатии. Этот диагноз устанавливается в более чем 90% случаев всех кардиомиопатий. Чаще всего эта кардиомиопатия проявляется признаками и симптомами застойной сердечной недостаточности, хотя до 50% всех случаев являются бессимптомными или недиагностированными.

**Причины дилатационной кардиомиопатии**

Дилатационная кардиомиопатия может быть вызвана большим количеством повреждающих факторов. Наша группа на протяжении длительного времени изучала причины этой кардиомиопатии. В таблице 2 наведены причины возникновения первично необъясненной кардиомиопатии, перечень которых составлен на основании опыта нашего специализированного медицинского центра (2, 3). Все пациенты подвергались полной оценке относительно этиологии кардиомиопатии, включая при необходимости эндомикардиальную биопсию, лабораторные исследования и катетеризацию сердца. В популяционных исследованиях основными причинами кардиомиопатии являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертензия. В когорте направленных к нам 1278 пациентов в 51% случаев мы не смогли установить причину заболевания. Миокардит имел место примерно в 9% случаев, и эти данные схожи с теми, которые выявили в исследовании Myocarditis Treatment Trial (Исследование лечения миокардита) (4).

Семейная кардиомиопатия может быть более распространенной, чем сообщалось в наших сериях, поскольку мы не оценивали с помощью эхокардиографии родственников первой степени наших пациентов с идиопатической дилатационной

**Таблица 1**  
**Эхокардиографические характеристики при кардиомиопатии**

	<i>Дилатационная</i>	<i>Гипертрофическая</i>	<i>Рестриктивная</i>
Объем левого желудочка	Увеличенный	Сниженный	Сниженный или нормальный
Сократимость левого желудочка	Снижена	Повышена	Обычно нормальная
Размер предсердий	Увеличенный	Обычно нормальный	Значительно увеличен
Другое	Часто — митральная регургитация	Градиент давления в выносящем тракте левого желудочка	Диастолическая дисфункция

кардиомиопатией. Когда Michels и соавторы выполнили это исследование у родственников пациентов с кардиомиопатией, оказалось, что 20% пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией имели родственников первой степени с этим заболеванием (5). Действительно, исследование семей с дилатационной кардиомиопатией выявило аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, связанный с X-хромосомой и митохондриальный типы наследования (6). Имеется несколько определенных фенотипов, включая дилатационную кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию с поражением проводящей системы, дилатационную кардиомиопатию со скелетной миопатией и дилатационную кардиомиопатию с потерей слуха. Первым геном заболевания, который удалось локализовать, был ген актина. После этого также было показано, что мутации в различных саркомерных генах, которые вначале ассоциировались с гипертрофической кардиомиопатией, могут вызывать дилатационную кардиомиопатию. К этим мутациям относятся мутация в гене тяжелой цепи В-миозина и сердечного тропонина Т. Более полный перечень причин дилатационной кардиомиопатии можно найти в таблице 3.

### ***Естественное развитие и клиническое течение***

Прогноз связан с причиной, лежащей в основе необъясненной кардиомиопатии (2). По сравнению с пациентами, имеющими идиопатическую кардиомиопатию, пациенты с околородовой кардиомиопатией имели лучшие показатели выживания. Пациенты с инфильтративной кардиомиопатией, ВИЧ-инфекцией или кардиомиопатией, вызванной доксорубицином, имели существенно худшие показатели выживания, по сравнению с идиопатической кардиомиопатией (рис. 1). Нужно отметить, что не все случаи инфильтративной кардиомиопатии ассоциируются с одинаково плохим выживанием. Пациенты с кардиомиопатией вследствие саркоидоза имеют лучшие показатели выживания, чем пациенты либо с гемохроматозом, либо амилоидозом и кардиомиопатией (рис. 2). За исключением околородовой кардиомиопатии, природное течение дилатационной кардиомиопатии характеризуется прогрессирующей сердечной недостаточностью, аритмией и, в конце концов, смертью либо трансплантацией сердца. Современные методы лечения сердечной недостаточности, включая применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторов и антагонистов альдостерона, позволили улучшить этот прогноз (7).

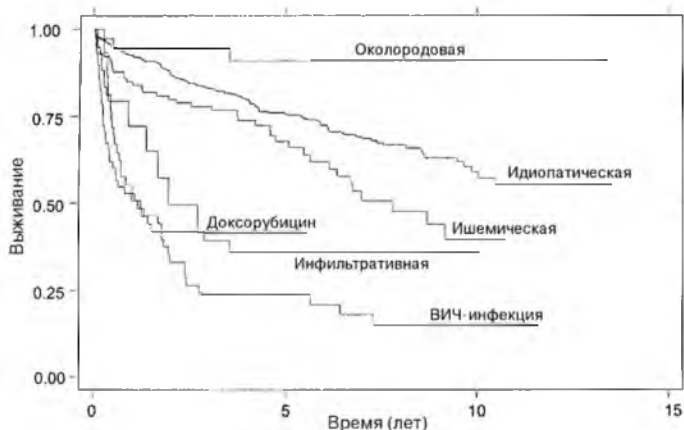
### **Оценка пациентов с дилатационной кардиомиопатией**

В рекомендациях ACC/AHA относительно оценки и лечения хронической сердечной недостаточности у взрослых высказывается предположение, что врачи должны сосредоточить свое внимание при оценке этиологии дилатационной кардиомиопатии на тех диагнозах, при которых имеется возможность улучшения при лечении (7).

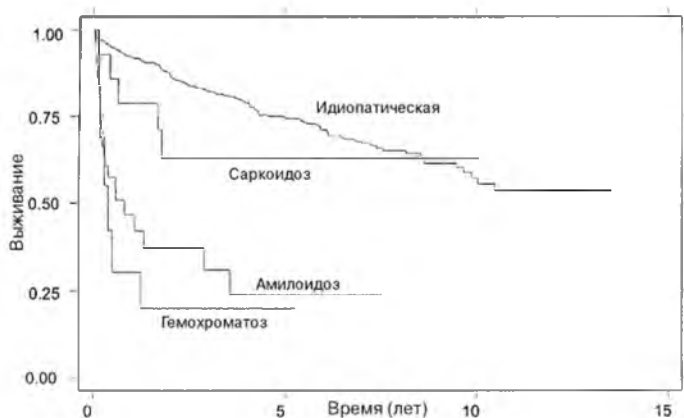
**Таблица 2**  
**Окончательный диагноз у 1230 пациентов**  
**с исходно необъясненной кардиомиопатией**

<i>Диагноз</i>	<i>Число пациентов (%)</i>
Идиопатическая кардиомиопатия	616 (50)
Миокардит	111 (9)
Ишемическая болезнь сердца	91 (7)
Инфильтративное заболевание	59 (5)
Амилоидоз	36
Саркоидоз	14
Гемохроматоз	9
Околородовая кардиомиопатия	51 (4)
Гипертензия	49 (4)
ВИЧ	45 (4)
Заболевание соединительной ткани	39 (3)
Склеродермия	12
Системная красная волчанка	9
Синдром Марфана	3
Узелковый полиартериит	3
Дерматомиозит или полимиозит	3
Неспецифическое заболевание соединительной ткани	3
Анкилозирующий спондилит	2
Ревматоидный артрит	1
Рецидивирующий полихондрит	1
Гранулематоз Вегенера	1
Смешанное заболевание соединительной ткани	1
Злоупотребление	37 (3)
Алкоголь	28
Кокаин	9
Терапия доксорубицином	15 (1)
Другие причины	117 (10)
Рестриктивная кардиомиопатия	28
Семейная	25
Заболевание клапанов сердца	19
Эндокринная дисфункция	
Заболевание щитовидной железы	7
Карциноид	2
Феохромоцитомы	1
Акромегалия	1
Нейромышечное заболевание	7
Неопластическое заболевание сердца	6
Врожденное заболевание сердца	4
Осложнение аортокоронарного шунтирования	4
Облучение	3
Критическое заболевание	3
Эндомиокардиальный фиброзластоз	1
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	1
Ревматоидный кардит	1
Медикаментозная терапия (за исключением доксорубицина)	
Лейкотриены	2
Препараты лития	1
Преднизон	1
<b>Всего</b>	<b>1230 (100)</b>

Адаптировано из источника 2.



**Рис. 1.** Кривые Каплана–Мейера для выживания в зависимости от причины кардиомиопатии. (Из источника 2. Copyright 2000 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)



**Рис. 2.** Кривые Каплана–Мейера для выживания пациентов с инфильтративной кардиомиопатией. (Из источника 2. Copyright 2000 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

В основе оценки пациентов лежит полный анамнез и физикальное обследование, включая семейный анамнез кардиомиопатии, сердечной недостаточности и ранней внезапной смерти. При сборе анамнеза особенно нужно обратить внимание на возможные причины, такие как гипертензия, ИБС, диабет, заболевание клапанов сердца, ревматическая лихорадка, облучение области грудной клетки, применение кардиотоксических препаратов, запрещенных препаратов, злоупотребление алкоголем, системные заболевания и возможные инфекционные причины. Рекомендуют проводить скрининг заболеваний щитовидной железы путем определения уровня



**Таблица 3**  
**Причины кардиомиопатии**

Дилатационная кардиомиопатия	Заболевание соединительной ткани
Идиопатическая	Системная красная волчанка
Семейная/генетическая	Узелковый полиартериит
Миокардит/иммунная (см. табл. 4)	Склеродермия
Токсичность препаратов	Ревматоидный артрит
Алкоголь	Дерматомиозит/полимиозит
Антидепрессанты	Мышечные дистрофии и нейромышечные заболевания
Катехоламины	Тахикардия
Кобальт	Гипертензия
Кокаин	Облучение
Доксорубин	Сепсис/критическое заболевание
Интерферон	Гипертрофическая кардиомиопатия
Литий	Семейная/генетическая
Преднизон	Аортальный стеноз
Метаболическая	Почечная недостаточность
Заболевание щитовидной железы	Гипертензия
Сахарный диабет	Болезнь Фабри
Карциноид	Рестриктивная кардиомиопатия
Феохромоцитома	Идиопатическая
Акромегалия	Семейная/генетическая
Гипокальциемия	Метастатические опухоли
Инфильтративные заболевания	Инфильтративная
Амилоидоз	Амилоидоз
Саркоидоз	Саркоидоз
Гемохроматоз	Болезни накопления
Болезни накопления	Эндокардиальная
Связанная с питанием	Эндомиокардиальный фиброз
Бери-бери	Гиперэозинофильный синдром
Карнитин	Облучение
Пеллагра	Карциноидное заболевание сердца
Селен	Аритмогенная дисплазия правого желудочка «Некомпактный миокард»

В таблице представлен относительно полный список заболеваний.

тиреотропного гормона, тогда как лабораторный скрининг относительно специфических кардиомиопатий базируется на клиническом подозрении. Всем пациентам выполняется электрокардиография (ЭКГ), чтобы оценить вероятность перенесенного инфаркта миокарда, оценить ритм и наличие нарушений проводимости. Эхокардиография является наиболее эффективным относительно затрат методом, позволяющим оценить анатомию сердца, включая не только функцию ЛЖ, но также функцию клапанов и перикарда. Если есть подозрение на ИБС, и реваскуляризация потенциально может улучшить систолическую функцию ЛЖ, важное значение имеет коронарная ангиография. Эндомиокардиальная биопсия играет ограниченную роль при диагностике инфильтративных заболеваний сердца, когда имеется клиническое подозрение, но она не должна выполняться рутинно.

### **Лечение дилатационной кардиомиопатии**

Лечение базируется на диагностике специфического заболевания, например, в случае проведения замещающей терапии тиреоидным гормоном при гипотиреозе. В целом лечение дилатационной кардиомиопатии описано в разделе о сердечной недостаточности.

## ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

При гипертрофической кардиомиопатии выявляют гипертрофию левого или правого желудочка, часто асимметрическую и вовлекающую межжелудочковую перегородку. Обычным диагностическим критерием является максимальная толщина стенки ЛЖ  $\geq 15$  мм, но патологические генотипы ассоциируются практически с любой степенью утолщения стенки ЛЖ. Умеренное увеличение толщины стенки ЛЖ (от 13 до 14 мм) также может выявляться у спортсменов высокого класса, и его нужно дифференцировать от гипертрофической кардиомиопатии. Существуют обструктивные и необструктивные формы гипертрофической кардиомиопатии, причем необструктивные формы являются более распространенными. Именно по этой причине сейчас отдают предпочтение термину *гипертрофическая кардиомиопатия*, а не ранее использовавшимся термином, таким как гипертрофической субаортальный стеноз, который подчеркивал обструктивный компонент заболевания.

Гипертрофическая кардиомиопатия является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний сердца. Ее распространенность у молодых лиц взрослых составляет примерно 1 на 500. Это второй наиболее распространенный подтип кардиомиопатий после дилатационной кардиомиопатии. Гипертрофическая кардиомиопатия является частой причиной внезапной смерти атлетов, принимающих участие в соревнованиях (8).

### **Обструкция выносящего тракта левого желудочка**

Обструкция выносящего тракта ЛЖ вызывается гипертрофией базального отдела межжелудочковой перегородки в сочетании с удлинением передней створки митрального клапана и переднесистолическим движением митрального клапана. Это приводит к сужению выносящего тракта ЛЖ, возникновению градиента давления в выносящем тракте и зачастую — митральной регургитации, поскольку не происходит адекватной коаптации створок митрального клапана. Градиент давления приводит к возникновению шума, который обычно описывается как грубый, с локализацией вдоль нижней границы грудины слева; шум усиливается сразу после прекращения выполнения пациентом пробы Вальсальвы или при вставании после сидения на корточках. Приблизительно в 5% случаев обструкция локализуется в среднем отделе полости ЛЖ, а не в субаортальной области. Градиент давления зачастую является динамическим и усиливается при повышении сократимости и снижении объема желудочка. Поэтому градиент, обычно определяемый на уровне 30 мм рт. ст. или больше, может присутствовать в состоянии покоя, провоцироваться различными пробами или вообще отсутствовать.

### **Причины гипертрофической кардиомиопатии**

Гипертрофическая кардиомиопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Она вызывается, по крайней мере, 12 различными генами заболевания, и регулярно появляются сообщения о выявлении новых генов, определяющих это заболевание (6, 8). Большинство генов кодируют белковые компоненты сердечного саркомера, такие как тяжелая цепь  $\beta$ -миозина, сердечный тропонин Т, сердечный тропонин С, протеин С, связывающий сердечный миозин, и так далее. Несколько генов кодируют несаркомерные протеины. Сложность усугубляется тем, что для каждого гена заболевания сообщалось о большом количестве различных мутаций. Эти мутации отвечают, вероятно, за 50–70% всех случаев гипертрофической кардиомиопатии и, таким образом, определенно будут описаны новые мутации. Тяжесть

гипертрофии ЛЖ различна в зависимости от генотипа. Гипертрофия, ограничивающаяся верхушкой (апикальная гипертрофическая кардиомиопатия), ассоциируется с мутациями гена сердечного тропонина I. Прогноз отличается при различных мутациях. Например, мутации тяжелой цепи  $\beta$ -миозина проявляются в ранний период жизни, а мутации протеина C, связывающего сердечный миозин, проявляются в пожилом возрасте. И, наконец, не все индивиды с патологическим генотипом будут экспрессировать фенотип гипертрофической кардиомиопатии.

Важным моментом в плане ведения таких пациентов является скрининг близких родственников относительно новых случаев гипертрофической кардиомиопатии. Рекомендуется, чтобы при ежегодной оценке в период подросткового возраста скрининг состоял из анамнеза и физикального исследования, ЭКГ в 12 отведениях и двухмерной эхокардиографии (8). Взрослые, у которых при скрининговой оценке в подростковом возрасте изменений не было, должны повторно оцениваться каждые 5 лет, поскольку гипертрофическая кардиомиопатия может проявиться в старших возрастных группах. Генетический скрининг остается исследовательским инструментом, но в будущем может позволить проводить более целенаправленный скрининг.

### ***Естественное развитие и клиническое течение***

Прогноз и клиническое течение заболевания у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией также различны. У одних пациентов состояние может быть стабильным в течение длительного периода, и заболевание может не оказывать влияния на продолжительность жизни. Тогда как у других заболевание может проявиться в молодом возрасте внезапной смертью. Обычно у симптомных пациентов можно наблюдать один или несколько исходов: (1) внезапная смерть; (2) прогрессирующая одышка, боль в грудной клетке и пресинкопе/синкопе на фоне нормальной или даже гиперкинетической функции ЛЖ; (3) прогрессирование до систолической дисфункции ЛЖ и дилатационной кардиомиопатии; и (4) фибрилляция предсердий с ассоциированным клиническим ухудшением или инсультом (8). Лечение пациента направлено на предупреждение каждого из этих возможных клинических исходов.

### ***Лечение гипертрофической кардиомиопатии***

Лечение направлено на ослабление симптомов и предупреждение внезапной смерти. У бессимптомных пациентов не всегда есть необходимость что-либо предпринимать, за исключением того, что пациенту необходимо объяснить о важности избегать участия в соревнованиях и немедленно сообщать о симптомах пресинкопе/синкопе. Лекарственную терапию обычно начинают при возникновении выраженных симптомов. Обычно первыми используют  $\beta$ -блокаторы, такие как пропранолол, атенолол или метопролол. Если  $\beta$ -блокаторы не эффективны, может быть оправданным пробное лечение верапамилом. Однако верапамил ассоциировался со случаями смерти у пациентов, имеющих в покое градиенты давления в выносящем тракте ЛЖ и тяжелые симптомы. И  $\beta$ -блокаторы, и верапамил имеют негативное инотропное действие и замедляют частоту сердечных сокращений. Реакция на эти препараты различна; лечение гипертрофической кардиомиопатии оценивалось в очень незначительном числе клинических исследований. В связи с этим в какой-то степени оно проводится методом проб и ошибок. Если у пациента развивается дилатационная кардиомиопатия, нужно назначать лечение препаратами, для которых доказана эффективность при этом заболевании, а верапамил нужно отменить. У пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ или характерной для этого

заболевания патологией митрального клапана должна проводиться профилактика инфекционного эндокардита.

У пациентов с тяжелыми, рефрактерными к медикаментозному лечению симптомами и выраженным градиентом давления в выносящем тракте ЛЖ (50 мм рт. ст. в покое или при стресс-тесте) часто выполняется хирургическая микзотомия или алкогольная абляция межжелудочковой перегородки с помощью катетера. Обе эти процедуры оказывают наибольший эффект у пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ, в отличие от обструкции в среднем отделе полости ЛЖ. Как хирургическое вмешательство, так и алкогольная абляция перегородки снижают градиенты давления в выносящем тракте ЛЖ и уменьшают симптомы. Рекомендуется, чтобы обе процедуры выполнялись лишь в центрах, имеющих соответствующий опыт. У пациентов с тяжелыми, рефрактерными к медикаментозному лечению симптомами и отсутствием градиента давления в выносящем тракте ЛЖ, возможно, необходима трансплантация сердца.

Пациенты, пережившие внезапную остановку сердца, являются кандидатами для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Сложной задачей у таких пациентов является стратификация риска с целью предотвращения внезапной смерти. Наибольший риск ассоциировался с остановкой сердца в анамнезе, продолжительными периодами желудочковой тахикардии, семейным анамнезом внезапной сердечной смерти, непродолжительными периодами желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании, патологической реакцией АД при стресс-тесте, крайней гипертрофией ЛЖ (толщина стенки 30 мм или более) и наличием генотипа высокого риска. Ежегодное обследование пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих риск внезапной смерти, должно включать целевой анамнез, направленный на выявление пресинкопе и синкопе, эхокардиографию, стресс-тест и, возможно, холтеровское мониторирование на протяжении 24 часов (8).

Фибрилляция предсердий обычно переносится очень плохо. В связи с этим оправданы агрессивные попытки удержать синусовый ритм. Варфарин показан у пациентов, имеющих как пароксизмальную, так и хроническую форму фибрилляции предсердий.

### ***Рестриктивная кардиомиопатия***

Это заболевание сердечной мышцы характеризуется нарушением наполнения желудочков и снижением диастолических объемов желудочков, ассоциирующимися с нормальной или почти нормальной систолической функцией ЛЖ, нормальной толщиной стенки и увеличением обоих предсердий (9). Это редкая причина кардиомиопатии, но она более распространена в странах с тропическим климатом. Ключевым компонентом заболевания является сниженная податливость желудочков, не сопровождающаяся в большинстве случаев увеличением толщины стенки, приводящая к ухудшению наполнения желудочков и, как следствие, увеличению обоих предсердий.

### ***Причины рестриктивной кардиомиопатии***

За пределами тропических стран наиболее частой причиной рестриктивной кардиомиопатии, вероятно, является амилоидоз. Другие инфильтративные причины включают гемохроматоз, саркоидоз, болезнь Фабри и разнообразные другие, редко встречающиеся заболевания. В тропических странах более распространен эндомикардиальный фиброз с эозинофилией или без нее. Рестриктивную кардиомиопатию также может вызвать облучение, метастатические опухоли и семейная

предлagoженность. И, наконец, случаи этого заболевания могут быть идиопатическими.

### ***Естественное развитие и клиническое течение***

Прогноз может быть разным в зависимости от причины рестриктивной кардиомиопатии. Амилоидоз ассоциируется с плохим прогнозом. Другие причины рестриктивной кардиомиопатии ассоциируются с продолжительным течением заболевания, часто с правожелудочковой недостаточностью и выраженным венозным застоем. Зачастую вследствие повышения давления в левом предсердии также возникает одышка.

### ***Лечение рестриктивной кардиомиопатии***

Лечение зачастую является неэффективным; оно направлено на облегчение симптомов застоя крови, а также на коррекцию причины заболевания. У пациентов с амилоидозом нужно избегать применения дигоксина. В любом случае, диуретики остаются «краеугольным камнем» терапии. Необходимо исключить констриктивный перикардит, поскольку это заболевание поддается лечению и его легко спутать с рестриктивной кардиомиопатией.

### ***Аритмогенная дисплазия правого желудочка***

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) характеризуется увеличением правого желудочка вследствие фиброзно-жировой инфильтрации свободной стенки правого желудочка (10). Заболевание проявляется желудочковой тахикардией с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса или внезапной смертью. Заболевание часто имеет наследственный характер, и с АДПЖ ассоциируются мутации, по крайней мере, в трех генах. Эту патологию можно заподозрить у молодых пациентов, у которых была успешно выполнена реанимация по поводу внезапной смерти и которые не имеют явной дисфункции ЛЖ или врожденного заболевания сердца.

### ***Оценка и лечение при АДПЖ***

При оценке таких пациентов используют эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и иногда эндомикардиальную биопсию. Обычно при эхокардиографии выявляют увеличенный, плохо сокращающийся правый желудочек, а при МРТ — доказательства жировой инфильтрации его свободной стенки. Иногда подобным образом также может проявляться саркоидоз сердца. Лечение таких пациентов включает скрининг членов семьи и установление автоматического имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Учитывая, что АДПЖ встречается редко, оправдано направление таких пациентов в специализированные центры, имеющие опыт диагностики и лечения этой патологии.

## **МИОКАРДИТ**

Миокардит является воспалительным заболеванием миокарда, которое может приводить к возникновению дилатационной кардиомиопатии. Он ассоциируется с разнообразными инфекционными микроорганизмами, включая бактерии, паразиты и грибы, а также с реакциями гиперчувствительности к препаратам и аутоиммунными заболеваниями (табл. 4). Ключевая концепция состоит в том, что определенные формы повреждения миокарда, обычно вирусами, приводят к аутоиммунной реакции. Она, в свою очередь, вызывает возникновение дилатационной кардиомиопатии.

**Таблица 4**  
**Причины миокардита**

---

Инфекции
<i>Вирусные:</i> Вирус Коксаки, эховирус, полиовирус, вирус гриппа, вакцинии, цитомегаловирус, аденовирус, парвовирус, вирус простого герпеса, респираторный синцитиальный вирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гепатита, <i>varicella zoster</i> , вирус иммунодефицита человека
<i>Бактериальные:</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Rickettsia</i>
<i>Грибы:</i> <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>
<i>Паразиты:</i> <i>Trypanosoma cruzii</i> , <i>Toxoplasma</i>
Вакцинация против оспы
Околородовой
Гигантоклеточный
Эозинофильный
Химический или гиперчувствительность к препаратам
Применение различных антибиотиков, диуретиков, противосудорожных препаратов, интерферона
Облучение

---

В этом подразделе мы сосредоточим внимание на первичном миокардите, который, как считает большинство экспертов, является поствирусным аутоиммунным заболеванием.

### **Причины миокардита**

Еще в начале 1800-х годов было отмечено, что сердечные симптомы могут ассоциироваться с инфекционным паротитом. В 1929 году было выявлено воспаление сердца в связи с гриппом. В конце 1920-х годов была выявлена ассоциация миокардита с энтеровирусами, в частности с вирусом полиомиелита. После этого в связи с миокардитом было идентифицировано большое число вирусов, включая ДНК- и РНК-вирусы (см. табл. 4). Однако считается, что наиболее частой причиной развития миокардита являются кардиотропные штаммы вирусов Коксаки. Недавно с помощью полимеразно-цепной реакции вирусный геном был выявлен у 38% из 624 пациентов с миокардитом и лишь в 1,4% из группы контроля (11). Образцы ткани миокарда были получены при эндомикардиальной биопсии, аутопсии и из сердец, удаленных при трансплантации сердца. Наиболее распространенным вирусным геномом, идентифицированным у детей и взрослых с миокардитом, был геном аденовируса. В порядке уменьшения частоты за ним следовали энтеровирус, цитомегаловирус, парвовирус, вирусы гриппа А, простого герпеса, Эпштейна-Барра и респираторно-синцитиальный вирус. У 26 пациентов выявлено инфицирование двумя различными вирусами.

То, что аденовирусы и энтеровирусы, такие как Коксаки, вызывают миокардит, не должно вызывать удивления, поскольку оба вируса используют общие клеточные рецепторы для вхождения в миокардиальные клетки. Разное сродство к этим рецепторам может объяснять отличия чувствительности к вирусу и патогенеза заболевания. Другие вирусы, которые были описаны как причины миокардита, включают вирус иммунодефицита человека и вирус гепатита С. Кроме этого, недавно был подтвержден случай миокардита после вакцинации против оспы, которую проводили военнослужащим в США (12, 13).

### **Естественное развитие и клиническое течение**

Природное течение заболевания вариабельно. Большинство пациентов, вероятно, имеют субклиническое воспаление сердца, которое спонтанно нивелирует-

**Таблица 5**  
**Клинико-патологические формы миокардита**

	<i>Молниеносный</i>	<i>Острый</i>	<i>Хронический активный</i>	<i>Хронический персистирующий</i>
Начало	Четкое	Нечеткое	Нечеткое	Нечеткое
Функция левого желудочка	Выраженная дисфункция	Умеренная дисфункция	Умеренная дисфункция	Нормальная
Биопсия	Множественные активные фокусы	Активные или пограничные фокусы	Активные или пограничные фокусы	Активные или пограничные фокусы
Клинический прогноз	Полное выздоровление или смерть	Дилатационная кардиомиопатия	Рестриктивная кардиомиопатия	Нормальный
Гистологический прогноз	Разрешение	Разрешение	Продолжающееся воспаление и фиброз	Продолжающийся миокардит

ся (14). У намного меньшей части пациентов возникает явное заболевание. Были описаны четыре клинико-патологические формы миокардита (табл. 5). Пациенты с *молниеносным (фульминантным) миокардитом* обычно молодые люди, с определенным моментом начала заболевания с четко различимым вирусным заболеванием в недавнем анамнезе. Они сразу обращаются за медицинской помощью. При этом выявляют резко сниженную систолическую функцию и практически нормальный размер ЛЖ. Стенки желудочка часто утолщены вследствие сочетания лимфоцитарной инфильтрации и отека. Пациенты либо спонтанно полностью выздоравливают, либо умирают от кардиогенного шока или желудочковой аритмии (15, 16). Мы не считаем, что иммуносупрессивная терапия играет какую-либо роль в ведении этих пациентов. Пациенты с *острым миокардитом* имеют нечеткое начало симптомов, умеренную или выраженную дисфункцию ЛЖ, а также активный или пограничный миокардит по данным эндомикардиальной биопсии. Такие пациенты могут отреагировать на иммуносупрессивную терапию. *Хронический активный миокардит* имеет нечеткое начало и прогрессирующую дисфункцию ЛЖ, приводящую к рестриктивному типу нарушения гемодинамики. При эндомикардиальной биопсии выявляется воспаление и выраженный фиброз, не реагирующие на иммуносупрессивную терапию. Пациенты с *хроническим персистирующим миокардитом* обращаются за помощью по поводу атипичной боли в грудной клетке или желудочковой аритмии. У них нет дисфункции ЛЖ. При эндомикардиальной биопсии выявляют воспаление.

Гигантоклеточный миокардит сопровождается особенно плохим прогнозом. После возникновения симптомов медиана выживания составляет 5,5 месяца, что было отмечено в крупнейшем регистре таких пациентов (17). Течение заболевания характеризуется прогрессирующей сердечной недостаточностью с рефрактерными желудочковыми аритмиями. Миокардит обычно проявляется после 40 лет, и у многих пациентов в анамнезе имеется аутоиммунное заболевание. Известно, что в трансплантированных сердцах может отмечаться рецидив миокардита. Однако трансплантация сердца является единственным методом лечения, который может предоставить таким пациентам шанс на существенное улучшение выживания. При эндомикардиальной биопсии выявляется диффузная, агрессивная лимфоцитарная инфильтрация с некрозом миоцитов и наличием гигантских клеток без четко сформированной гранулемы. Гигантоклеточный миокардит отличается от саркоидоза

сердца. Патоморфология при этих заболеваниях также отличается, поскольку при саркоидозе сердца выявляются пятнистые инфильтраты и четко сформированная гранулема. Прогноз при саркоидозе сердца лучше, и пациенты с саркоидозом с большей вероятностью имеют сердечную блокаду в момент обращения к врачам и продолжительный анамнез симптоматики (18).

### **Оценка миокардита**

Диагноз базируется на данных эндомикардиальной биопсии. В целом стандартом гистологического диагноза остаются Далласовские критерии (19). Миокардит характеризуется некрозом миоцитов, ассоциирующимся с расположенными рядом воспалительными инфильтратами. Пограничный миокардит диагностируется в случае, если нет очевидного повреждения миоцитов. Миокардит можно заподозрить у пациентов, у которых выявляется недилатированное, плохо сокращающееся сердце, и заболеванию предшествовал вирусный синдром. Могут выявляться повышенные уровни тропонинов, и иногда преобладают симптомы перикардита.

### **Лечение миокардита**

Лечение остается неоднозначным. Крупнейшее исследование иммуносупрессивной терапии при миокардите не свидетельствовало в поддержку ее применения. Не было отмечено существенных отличий выживания (4). После этого в нескольких сообщениях высказывалось предположение, что пациенты с воспалением сердца могут реагировать на такое лечение, если проводить их соответствующий отбор. В исследовании 22 пациентов, у которых с помощью полимеразно-цепной реакции было доказано наличие энтеровирусных или аденовирусных геномов и имелась персистирующая дисфункция ЛЖ, лечение  $\beta$ -интерфероном на протяжении 6 месяцев обеспечило элиминацию вирусных геномов у всех пациентов, а также улучшение функции ЛЖ у 15 из 22 пациентов (20). В другом исследовании 112 пациентов с гистологическим диагнозом миокардита на иммуносупрессивную терапию с наибольшей вероятностью реагировали пациенты, имевшие циркулирующие сердечные аутоантитела и у которых отсутствовал вирусный геном (21). Wojnicz и соавторы не выявили, что показатель выживания среди 84 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и повышенной экспрессией миоцитарной HLA, которые рандомизированно получали иммуносупрессивную терапию в течение 3 месяцев, не отличался от такового у тех, кто получал плацебо (22). Приблизительно у 27% пациентов в этом исследовании наблюдали миокардит, диагностированный с использованием критериев Далласа. Применение внутривенного иммуноглобулина не привело к улучшению функции ЛЖ, по сравнению с плацебо, у взрослых пациентов с недавно начавшейся дилатационной кардиомиопатией (23). Однако фракция выброса ЛЖ улучшилась в одинаковой степени в обеих группах (на 16%). Лишь около 16% пациентов в этом исследовании имели миокардит в соответствии с критериями Далласа.

В настоящее время лечение миокардита продолжает совершенствоваться. Пациенты с молниеносным началом миокардита обычно не требуют иммуносупрессивной терапии. У пациентов с хроническим активным миокардитом и хроническим персистирующим миокардитом иммуносупрессия либо неэффективна, либо неоправдана. Пациенты с гигантоклеточным миокардитом получают иммуносупрессивную терапию, но она редко эффективна. В будущем мы должны научиться предсказывать, какие пациенты с острым миокардитом отреагируют на иммуносупрессивную терапию и, вероятно, корригировать терапию в соответствии со стадией заболевания.



### Околородовая кардиомиопатия

Околородовая кардиомиопатия включена в этот раздел, поскольку в соответствии с нашим опытом 62% пациенток при эндомикардиальной биопсии имели признаки миокардита (24). В США это заболевание возникает у одной из каждых 1300–4000 родивших женщин. Околородовая кардиомиопатия определяется как систолическая дисфункция ЛЖ, возникающая в последний месяц беременности или в пределах 5 месяцев после родов при отсутствии существовавшего ранее заболевания сердца. В соответствии с нашим опытом, у большинства пациенток возникает восстановление функции ЛЖ и показатели выживания в течение 5 лет отличные. Последующие беременности ассоциировались с повторным возникновением дисфункции ЛЖ (25). Среди 28 женщин, у которых функция ЛЖ возвратилась к норме, не отмечалось случаев смертности, но у 21% пациенток развились симптомы сердечной недостаточности. Среди 16 женщин, у которых функция ЛЖ не нормализовалась, смертность составила 19%, а у 44% женщин развилась сердечная недостаточность. Эти данные используются при проведении консультаций женщин относительно будущих беременностей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания миокарда, кардиомиопатии, ведущие к сердечной недостаточности, представляют собой благодатную почву для будущих исследований. Я полагаю, что молекулярные методики существенно повлияют на нашу способность диагностировать и лечить пациентов с кардиомиопатиями. В следующем десятилетии, вероятно, появятся методы лечения, созданные на основе биотехнологий, позволяющие как предупредить фенотипические проявления кардиомиопатии, так и лечить заболевание после его возникновения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
3. Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:270–283.
4. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269–275.
5. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77–82.
6. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002;82:945–980.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
8. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–1713.
9. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267–276.
10. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation* 2003;107:2975–2978.
11. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–472.
12. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naïve US military personnel. *JAMA* 2003;289:3283–3289.
13. Murphy JG, Wright RS, Bruce GK, et al. Eosinophilic-lymphocytic myocarditis after smallpox vaccination. *Lancet* 2003;362:1378–1380.
14. Lieberman EB, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. A clinicopathologic description of myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:191–196.
15. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690–695.

16. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227–232.
17. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860–1866.
18. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:322–329.
19. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619–624.
20. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793–2798.
21. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857–863.
22. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39–45.
23. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254–2259.
24. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000;140:785–791.
25. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567–1571.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–1713.
- Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267–276.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка  
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ЛЖ — левый желудочек  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 ЭКГ — электрокардиография  
 ACC/АНА — American College of Cardiology/American Heart Association;  
 Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация кардиологов

*David H. Spodick, MD, DSc***ВВЕДЕНИЕ**

Перикард является сложным, выстланным мезотелием серозным мешком, который окружает сердце и скреплен внешне фиброзной оболочкой. Таким образом, слой перикарда на сердце (висцеральный перикард) является мезотелием, тогда как внешняя часть перикарда (париетальный перикард) состоит из мезотелия внутри и фиброзной ткани снаружи. В норме сердце окружает от 15 до 35 мл серозной жидкости. Нормальная микрофизиология висцерального и париетального перикарда сложна и подробно обсуждается в других пособиях (1). Перикард может вовлекаться в процесс при самых разнообразных заболеваниях. Патологическое накопление жидкости в его полости часто приводит к серьезному нарушению функции сердца (тампонада) и ставит перед врачами важные вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

В таблице 1 представлены девять основных категорий заболеваний перикарда, каждая из которых должна рассматриваться отдельно. Разнообразные индивидуальные состояния, которые могут встречаться в каждой из этих категорий, детально описаны в других пособиях (2).

**ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ПЕРИКАРДА И КИСТЫ**

Бреши в перикарде, хотя обычно и находятся в области левых отделов сердца, могут встречаться в любом месте перикарда и способны сдавливать выпяченные через грыжевое отверстие структуры сердца, включая части камер и коронарные сосуды. Однако идентифицировать возникающие при этом синдромы иногда сложно, хотя в диагностике часто помогают методики визуализации, особенно магнитно-резонансная томография (МРТ). Большинство врожденных кист возникают в правом кардио-диафрагмальном углу. Чтобы дифференцировать их от плотных опухолей или аневризм, требуется визуализация сердца.

**ВОСПАЛЕНИЕ ПЕРИКАРДА: ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ**

Острый перикардит является наиболее распространенным — и поэтому наиболее важным — из всех заболеваний перикарда, хотя субклинические случаи могут проходить незамеченными. Был идентифицирован воспалительный агент из каждой категории, включая категорию инфекционных возбудителей. Большинству пациентов, особенно молодых, ставится диагноз «идиопатический синдром перикардита», поскольку нет доказанной причины, хотя, наиболее вероятно, возбудителем является вирус. Этот синдром в типичных случаях является синонимом острого перикардита, поскольку он включает какое-либо одно или все классические проявления:

**Таблица 1**  
**Причины и патогенез приобретенных заболеваний перикарда<sup>a</sup>**

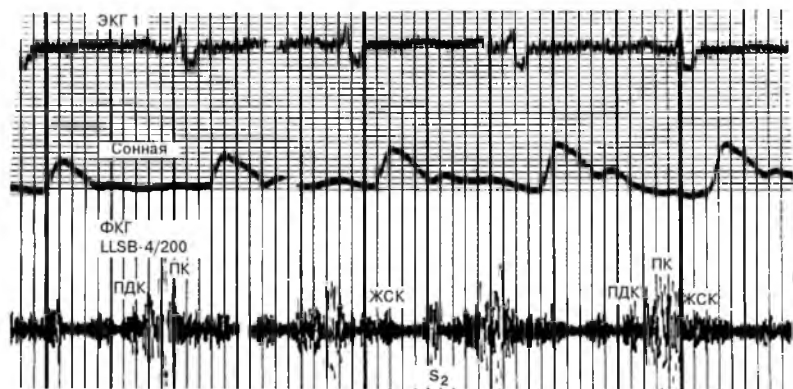
I	Идиопатический перикардит (синдромы)
II	Живые возбудители: инфекции, паразитозы
III	Васкулиты, заболевания соединительной ткани
IV	Иммунопатии/состояния гиперчувствительности
V	Заболевания смежных структур
VI	Нарушения метаболизма
VII	Травма, прямая или непрямая
VIII	Новообразования: первичные, метастатические
IX	Неопределенного патогенеза или в сочетании со многими синдромами

<sup>a</sup>В значительной степени совпадают (а именно, категории III и IV; V и VII). (Модифицировано из источника 2.)

боль, шум трения перикарда и изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (3). В США наиболее распространенными возбудителями являются вирус Коксаки и другие энтеровирусы. Часто выявляют выпот в перикард, но обычно без тампонады. При использовании методик визуализации можно выявить спайки, и иногда выраженный спаечный процесс вызывает констрикцию. Дифференциальный диагноз включает такие системные заболевания, как красная волчанка и другие васкулиты, которые часто вовлекают в процесс перикард.

### КЛИНИЧЕСКИ СУХОЙ ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ

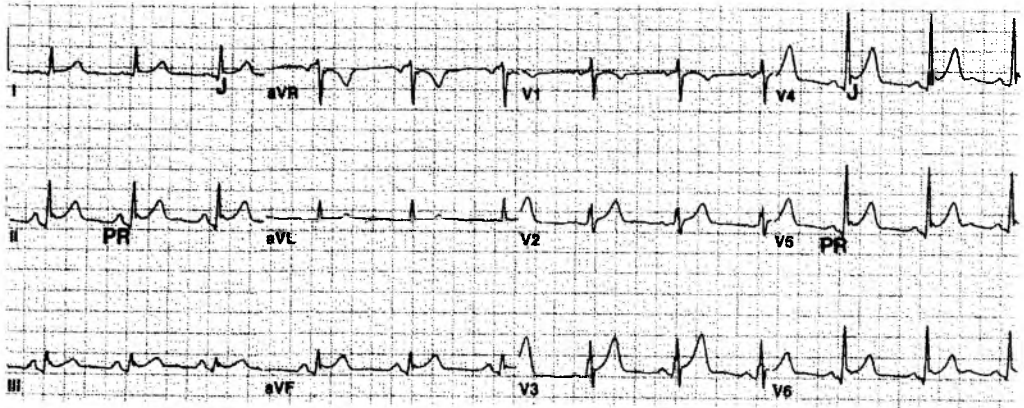
Термин *клинически сухой* указывает на то, что процесс протекает без выпота, либо присутствующий в перикарде выпот не имеет клинического значения; это наиболее частое проявление острого перикардита. Начало перикардита может быть постепенным или внезапным, с возникновением боли в центральной части грудной клетки, обычно плервритического характера, которая усиливается при движениях тела и при дыхании. Иногда боль имитирует ишемические формы боли в грудной клетке, включая ощущение давления за грудиной. Боль постоянно (иногда — время от времени) ощущается в одном или обоих краях трапецевидных мышц, и этот симптом *фактически является патогномоничным для острого перикардита*. Перикардит часто начинается после инфекции верхних отделов дыхательных путей. Степень лихорадки варьирует в зависимости от причины, но температура тела составляет в пределах от 37° до 38,8°С. Обычно выслушивается шум трения перикарда (4). Он имеет высокочастотный характер, часто громкий, практически всегда лучше всего выслушивается от середины и до нижнего края грудины по левому ее краю и имеет характерный шаркающий, скребущий, царапающий или, что случается редко, поскрипывающий характер. При внимательной аускультации обычно можно различить три компонента: пресистолический (предсердный), систолический и ранний диастолический (рис. 1). Относительно часто встречаются двухфазные или даже монофазные шумы. Когда удается различить все три компонента, это позволяет исключить шумы, имеющие подобное звучание. Предполагают, что шумы являются следствием трения между поверхностями перикарда, однако зачастую шумы трения перикарда выявляются при наличии воспалительных выпотов, иногда больших. Часто имеется умеренный лейкоцитоз, однако изменения формулы крови, скорости оседания эритроцитов и других острофазовых показателей определяются инфекционным возбудителем или любым системным заболеванием, вызвавшим перикардит. Уровень сердечных ферментов в крови может существенно колебаться, от нормального до незначительного повышения, что непосредственно зависит от степени ассоциированного миокардита.



**Рис. 1.** Электрокардиограмма (ЭКГ 1), пульс на сонной артерии (сонная) и фонокардиограмма (ФКГ) демонстрируют квазидиагностический шум трения перикарда, состоящий из трех частей. ПДК — поздний диастолический компонент; ПК — предсердный компонент; ЖСК — желудочковый систолический компонент. В этом примере предсердный компонент является наиболее интенсивным. (Из источника 2, с разрешения.)

Электрокардиографические изменения сегментов PR и ST-T полностью определяются наличием миокардита. Типичные изменения ЭКГ являются квазидиагностическими, особенно в стадии 1 (рис. 2) из четырех последовательных стадий. В стадии 1 наблюдают элевацию точки J (сегмента ST) при наличии нормальных зубцов T во всех отведениях, за исключением VR и иногда —  $V_1$  и  $V_2$  (5). Атипичные варианты ЭКГ подробно описаны в других пособиях (6). В стадии 2 все точки J возвращаются к изолинии. При этом наблюдаются незначительные изменения зубцов T, и лишь позже зубцы T прогрессивно уплощаются и инвертируются. В стадии 3 зубцы T становятся полностью инвертированными. Стадия 4 является стадией восстановления. Типичный переход от стадии 1 до стадии 2 и 3 является диагностическим критерием заболевания. Однако в настоящее время вследствие проведения противовоспалительного лечения изменения ЭКГ у многих пациентов останавливаются на стадии 2. Аналогично, характерными для перикардита являются отклонения сегмента PR, в основном депрессия, возникающая в большинстве отведений. Эти признаки обычно появляются раньше, чем элевация сегмента ST, и могут быть единственными изменениями ЭКГ. Частота сердечных сокращений (ЧСС) является довольно вариабельной и зависит от системной реакции. Обычно ЧСС относительно повышена (> 90 в 1 мин), но она может и замедляться, особенно у пациентов с уреимией. Нарушения сердечного ритма являются следствием не перикардита, а ассоциированной патологии сердца, например, тяжелого миокардита или существовавшего ранее заболевания клапанов или миокарда.

Нужно различать подобные изменения на ЭКГ, так называемый феномен «ранней реполяризации», который может выявляться преимущественно у мужчин в возрасте до 40 лет. В этом случае отклонения сегмента PR встречаются редко и никогда не являются генерализованными, тогда как элевация точки J, в отличие от перикардита, обычно не превышает 25% от высоты зубца T в отведении  $V_6$ . Зубцы T имеют высокий вольтаж, а зубец R в отведении  $V_1$  является самым высоким зубцом R.



**Рис. 2.** На электрокардиограмме в 12 отведениях показаны типичные, квазидиагностические изменения при остром перикардите в стадии 1. В большинстве отведений имеется элевация точек J (сегменты ST). (Отведение AVR всегда является исключением, а отведение V<sub>1</sub> практически всегда; отведение aVL — почти алгебраический ноль). Сегменты PR отклонены в противоположном направлении, что соответствует изменению предсердных зубцов T вследствие перикардита предсердий. (Из источника 2, с разрешения.)

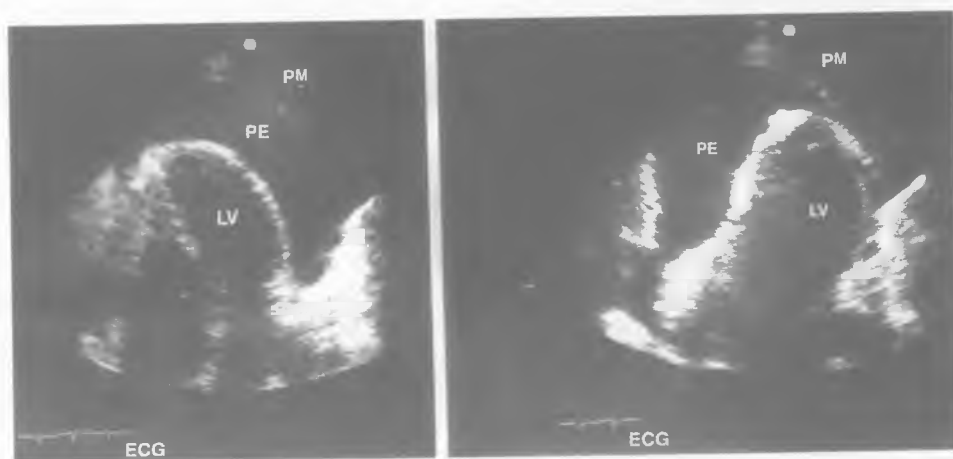
## ПЕРИКАРИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Перикариальный выпот может возникать вследствие воспаления перикарда или при состояниях, когда задерживается жидкость в организме (например, застойная сердечная недостаточность); жидкость продуцируется слишком быстро, чтобы успеть реабсорбироваться. При этом может возникнуть одно из четырех обычных последствий: клинически незначимое количество жидкости в перикарде; более выраженный выпот, но не имеющий явных физиологических эффектов; относительно большой выпот, который вызывает компрессию сердца, но уравнивается, по крайней мере, временно, компенсаторными механизмами; и явная тампонада сердца — компрессия сердца, ограничивающая приток крови к сердцу, а следовательно, и сердечный выброс с угрожающими для жизни последствиями. Тоны сердца могут быть ослабленными, особенно при тампонаде. Большие выпоты могут не сопровождаться симптомами со стороны сердца, но при этом могут приводить к компрессии соседних органов, вызывая одышку, кашель, охриплость голоса, чувство переполненности живота, икоту и тошноту.

При обычной рентгенографии органов грудной клетки выявляется кардиомегалия, очертания сердца часто напоминают вид «фляги с водой», а легочные поля остаются чистыми, если нет сопутствующего заболевания легких. Эхокардиография (рис. 3) является стандартным диагностическим методом для идентификации и наблюдения в динамике за выпотом в перикард. Может возникнуть необходимость и в других методиках визуализации. Часто встречаются выпоты в плевральную полость, особенно левую. Большие выпоты в перикард, особенно при наличии тампонады, позволяют сердцу «свободно плавать», вызывая феномен электрической альтернации на ЭКГ.

## ОСТРАЯ ТАМПОНАДА СЕРДЦА

Тампонада — это декомпенсированная фаза компрессии сердца, возникающая вследствие неконтролируемого повышения давления в полости перикарда.



**Рис. 3.** Большой перикардальный выпот, окружающий сердце и вызывающий его компрессию. Двухмерная эхокардиография: верхушечное 4-камерное изображение. LV — левый желудочек; PE — перикардальный выпот. (Из ссылки 2, с разрешения.)

Тампонада может развиваться медленно вследствие медленного нарастания количества жидкости в полости перикарда или внезапно, обычно — вследствие кровоизлияния в полость перикарда. В любом случае, компрессия сердца должна быть ослаблена путем дренирования перикарда. Клинически пациенты имеют признаки состояния с низким сердечным выбросом, включая выраженную нехватку воздуха. Часто оно напоминает застойную сердечную недостаточность, но без отека легких. Имеется выравнивание диастолических давлений во всех камерах сердца. Обычно определяется парадоксальный пульс — снижение систолического артериального давления во время нормального вдоха более чем на 10 мм рт. ст. Методики визуализации, особенно двухмерная эхокардиография, позволяют выявить коллапс свободной стенки правого желудочка и/или правого предсердия в диастолу, а иногда — диастолический коллапс стенки левого предсердия и сердце, свободно «плавающее» в полости перикарда. Однако у пациентов с увеличенным объемом циркулирующей крови коллапс камер сердца при тампонаде может отсутствовать, тогда как гиповолемия может вызвать коллапсы и при отсутствии тампонады.

### ПЕРИКАРДИАЛЬНАЯ КОНСТРИКЦИЯ

Воспаление перикарда может заживать с образованием плотной рубцовой ткани, в результате чего возникает компрессия сердца аналогично тампонаде, но процесс этот развивается более медленно. Чтобы вызвать в эксперименте рубцевание перикарда с возникновением констрикции, необходима определенная степень кровоизлияния в полость перикарда. Прежде констриктивный перикардит считался хроническим заболеванием, но сейчас возможность более раннего установления диагноза повысилась благодаря наличию обученных и снабженных современными диагностическими возможностями врачей, к тому же изменение основных причин его возникновения позволяет считать большинство случаев подострыми или даже относительно острыми. Любое воспаление перикарда (за исключением ревматического) может вызвать констрикцию. Раньше основной причиной, которую можно было определить, являлся туберкулез. Однако в развитых странах ситуация изменилась, и там зачастую все более важным фактором выступает относительно быстрое

возникновение констрикции после кардиохирургических вмешательств. У некоторых пациентов анамнез свидетельствует об имевшемся остром воспалении перикарда, но если воспаление было абсолютно «немым», некоторые пациенты обращаются с констриктивным перикардитом *de novo*.

Патофизиология констриктивного перикардита отличается от патофизиологии тампонады. Кривые давлений в сердце, записанные при катетеризации, обычно демонстрируют диастолическое «углубление» и плато (знак квадратного корня). Как правило, выявляют глубокие предсердные волны х и у. Рентгенограмма органов грудной клетки не дает полезной информации, кроме случаев наличия кальцификации перикарда, которая лучше всего выявляется на латеральных изображениях. Диагноз обычно устанавливают с помощью доплеровской эхокардиографии, компьютерной томографии и МРТ, а также других методик визуализации. Иногда довольно сложно отличить констриктивный перикардит от рестриктивной кардиомиопатии.

Часто встречается отек в области лодыжек, особенно при хронической констрикции. Асцит также обычно встречается при хронической констрикции, как с отеками на ногах, так и без них. Симптомы соответствуют симптомам застойной сердечной недостаточности, но без отека легких. При аускультации часто выявляют громкий ранний третий тон сердца, который иногда можно пальпировать и который может иметь характер «постукивания». Изменения на ЭКГ являются неспецифическими, хотя они могут напоминать изменения на ЭКГ в стадии 3 острого перикардита, и часто выявляется внутрипредсердная блокада (обычно — зубцы Р).

При *выпотно-констриктивном перикардите* сопутствующий выпот в перикард может вызывать как острую, так и подострую клиническую картину. Клинические и физиологические признаки зависят от того, что преобладает — тампонада или констрикция. Выпотно-констриктивный перикардит зачастую обнаруживается, когда выполнено дренирование выпота, но это не оказало существенного эффекта на патологическую гемодинамику. Методом лечения всех форм констрикции является перикардэктомия, за исключением относительно нечастой формы — *транзиторной констрикции*, которая редко диагностируется.

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПЕРИКАРДИТ

Случаи, при которых причина не может быть установлена, могут рассматриваться как «идиопатический» перикардит, хотя в такой ситуации большинство пациентов имеют вирусный перикардиальный синдром. Определение «идиопатический» сохраняется, поскольку обычно не продуктивно выполнять поиск конкретного вируса. Как и при остром вирусном перикардите, иногда возникают тампонада и констрикция, и рецидивы перикардита возникают часто (15–25%).

## ИНФЕКЦИОННЫЙ ОСТРЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Наиболее распространенной причиной инфекционного острого перикардита в США, возможно, являются вирусы, особенно Коксаки и энтеровирусы. Другие вирусные этиологии включают возбудителей гепатита, инфекционного паротита и других детских заболеваний. Часто встречаются элементы миоперикардита или перимиокардита, особенно у детей. Хотя доминирующим является перикардиальный синдром, у пациентов могут быть одышка, кашель и инфильтраты в легких. Вирусный перикардит намного более распространен среди мужчин, особенно молодых и здоровых. Пациенты, у которых вирусная инфекция является менее вероятной, всегда должны подвергаться дифференциальной диагностике относитель-



но острого инфаркта миокарда, туберкулеза и васкулита. У пациентов могут быть повторные атаки в пределах первых нескольких месяцев. Иногда повторные атаки возникают в течение многих лет, как следствие персистирующей иммунопатии в отсутствие живых возбудителей.

### БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Бактериальный перикардит является наиболее серьезным из встречающихся инфекционных форм перикардита. Контроль бактериемии, за исключением пациентов со скомпрометированной иммунной системой, снизил частоту этого осложнения. Однако серьезная тампонада и констрикция возникают со значительно большей вероятностью при агрессивных бактериальных инфекциях, которые вызывают значительно более выраженную деструкцию тканей, чем большинство вирусных инфекций. Бактериальный перикардит все чаще выявляется у госпитализированных пациентов. Его течение может быть очень тяжелым, с септическими проявлениями, хотя у многих пожилых пациентов с тяжелыми системными заболеваниями течение является «немым». Тахикардия имеется практически всегда, и приблизительно у половины пациентов возникает очень высокая лихорадка. Характерен лейкоцитоз с выраженным сдвигом формулы влево. В диагностике может помочь посев крови на стерильность, но более специфическим является посев жидкости, полученной из перикарда. Обязательно необходим дренаж перикарда, а при наличии признаков его констрикции или образовании отдельных полостей выполняют перикардэктомию.

Туберкулез, хотя его распространенность снижается, за исключением пациентов с ВИЧ-инфекцией, все же является важной причиной, особенно у пациентов со скомпрометированной иммунной системой, у которых также могут выявлять атипичные микроорганизмы. Наблюдают широкий спектр туберкулезных перикардитов — от болезненного острого перикардита с минимальным выпотом до перикардита с большим выпотом и тампонады. У одних пациентов могут отсутствовать острые симптомы, за исключением лихорадки. У других пациентов отмечают хронический выпот в полости перикарда и кальцификации в перикарде как с гемодинамическими нарушениями, так и без них. Туберкулиновый тест очень мало помогает при установлении диагноза. Лечение включает дренирование полости перикарда при наличии тампонады и хирургическую резекцию перикарда при наличии признаков перикардиальной констрикции в сочетании с комбинированной медикаментозной терапией туберкулеза.

### ГРИБКОВЫЙ ПЕРИКАРДИТ

У пациентов со скомпрометированной иммунной системой все чаще выявляется грибковый перикардит. Микроорганизмы включают такие грибки, как *Histoplasma* и *Coccidioides*, каждый из которых имеет определенное географическое распределение, поэтому такой диагноз должен рассматриваться в эндемических зонах. Перикард также может атаковаться и многими другими грибами. При лечении применяется препарат, специфический для конкретного возбудителя, за исключением гистоплазмоза. Также по показаниям применяют амфотерицин.

### ПАЗАРИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА

Паразитарные поражения перикарда в основном имеют географическое эндемическое распространение. Особенно это касается эхинококкоза, амебиоза и

токсоплазмоза. На самом деле, любой паразит может атаковать перикард. Если пациент с перикардитом недавно был в эндемической зоне, обязательно нужно рассмотреть возможность паразитоза.

### ПЕРИКАРДИТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СМЕЖНЫХ СТРУКТУР

Перикардит часто встречается при анатомически *трансмуральном инфаркте миокарда* и обычно не имеет клинического значения. Иногда он ассоциируется с шумом трения перикарда и болью плевритического характера. Большинство случаев являются самоограничивающимися. Задержка жидкости может вызвать гидроперикард. Тампонада обычно является следствием геморрагического выпота, но встречается редко, кроме случаев, когда применяется антитромботическая терапия или возник разрыв сердца. На ЭКГ не выявляются диагностические изменения, кроме случаев, когда имеется постинфарктный синдром (Дресслера), который может возникнуть через несколько недель после острого инфаркта миокарда (и иногда при остром инфаркте) и вызвать тампонаду или констрикцию. В таблице 2 изложена клиническая дифференциальная диагностика между острым перикардитом и острой ишемией.

При *первом типе расслоения аорты* часто происходит разрыв в полость перикарда с быстрым возникновением гемоперикарда и тампонады. Если кровь просачивается под эпикард, может возникнуть раздражение перикарда, в результате чего появляются признаки и симптомы острого перикардита. Сдавленная коронарная артерия в редких случаях может привести к инфаркту. Практически обязательным является urgentное хирургическое вмешательство.

Перикард может вовлекаться в процесс при *заболеваниях легких*, включая пневмонию и тромбозомболию легочной артерии. *Заболевания пищевода*, включая воспаление, язвы и злокачественные заболевания, могут распространяться на перикард, обычно вызывая тампонаду и «бурную» клиническую картину, хотя в редких случаях клиническая картина может быть «немой».

*Синдромы повреждения миокарда и перикарда* считаются иммунопатологическими. Они имеют общие черты, включая реакцию на кортикостероиды, латентный период, рецидивы, лихорадку с инфильтратами в легких и плевритом, а также стерильную кровь и перикардальную жидкость. К иммунопатологическим также относятся постинфарктный синдром и связанные синдромы.

*Травматический перикардит* вследствие проникающих ран и непроникающих повреждений грудной клетки (включая облучение) вызывает признаки, типичные для острого перикардита или выпота в перикард, как с тампонадой или констрикцией, так и без них.

### ГРУППА ВАСКУЛИТОВ — ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Каждое заболевание этой группы, а особенно *ревматоидный артрит*, вызывает всевозможные повреждения миокарда; исключением является лишь острая ревматическая лихорадка, которая вызывает рубцевание перикарда, но не приводит к констрикции. Дифференциальный диагноз включает идиопатический (предположительно — вирусный) перикардит, который сам по себе может ассоциироваться с артропатией. *Системная красная волчанка* занимает особое место в этой группе заболеваний. Данный диагноз нужно исключать у женщин с «идиопатическим» или вирусным перикардальным синдромом, поскольку последний очень часто встречается у мужчин, а волчанка — у женщин. Противовоспалительные препараты позволяют подавить большинство атак, кроме случаев, когда имеются осложнения.

**Таблица 2**  
**Острый перикардит по сравнению с острой ишемией миокарда**

	<i>Острый перикардит</i>	<i>Острая ишемия миокарда</i>
<b>ЭКГ</b>		
J-ST	Диффузная элевация, обычно вогнутая, без реципрокных депрессий	Локализованное отклонение, обычно выпуклое (с реципрокными изменениями при инфаркте)
Депрессия сегмента PR	Часто	Практически никогда
Патологические зубцы Q	Нет, кроме случаев, когда в анамнезе был инфаркт миокарда	Часто при инфаркте миокарда (инфаркты с зубцом Q)
Зубцы T	Инвертируются после того, как точка J возвращается к изолинии	Инвертируются, в то время как сегмент ST все еще повышен (инфаркт)
Аритмия	Нет (при отсутствии заболевания миокарда)	Часто
Нарушения проводимости	Нет (при отсутствии заболевания миокарда)	Часто
<b>Боль</b>		
Начало	Чаще всего внезапная	Обычно постепенная, по типу крещендо
Основная локализация	Загрудинная или левая прекардиальная зона	Та же или ограниченная зонами иррадиации
Иррадиация	Может быть та же, что и при ишемии, также край(я) трапециевидной мышцы	Плечи, руки, шея, нижняя челюсть, спина; край(я) трапециевидной мышцы не характерны
Качество	Обычно острая, кинжальная; глубинная боль или тупая и угнетающая	Обычно «тяжесть в груди» (чувство сдавливания) или жжение
Вдох	Ухудшается	Нет эффекта, кроме случаев, когда при инфаркте возник перикардит
Продолжительность	Устойчивая; может усиливаться и ослабевать	Обычно перемежающаяся; каждый рецидив < 30 мин, дольше при нестабильной стенокардии
Движения тела	Усиливается	Обычно не имеют эффекта
Положение тела	Ухудшается в положении лежа; ослабевает в положении сидя или при наклоне вперед	Эффекта нет или ослабевает в положении сидя
Нитроглицерин	Не влияет	Обычно облегчение

Из источника 2.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

При *почечной недостаточности*, особенно хронической, перикардит встречается довольно часто, однако он может иногда сопровождать неосложненную острую почечную недостаточность. У этих пациентов может возникать бактериальная или вирусная инфекция, хотя бактериальные возбудители перикардита намного реже встречаются в эру антибиотиков. ЭКГ обычно не помогает в установлении диагноза. «Упрямая» форма перикардита у пациентов, находящихся на гемодиализе, *диализный перикардит*, трудно поддается лечению и иногда вызывает огромные выпоты, сопровождающиеся разнообразной симптоматикой. Часто необходимо выполнять резекцию перикарда.

*Микседема*, которая встречается все реже, вызывает большие выпоты в перикарде, которые нередко протекают бессимптомно и часто сопровождаются снижением вольтажа комплексов QRS на ЭКГ. Тампонада встречается редко.

## НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИКАРДА

Первичные злокачественные заболевания перикарда встречаются редко. Доброкачественные опухоли (такие как фибромы и липомы) также встречаются относительно нечасто. Наиболее опасным злокачественным заболеванием является мезотелиома. Она маскируется как острый перикардит, выпот в перикард или констрикция перикарда.

## РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ И НЕПРЕРКАЩАЮЩИЙСЯ ПЕРИКАРДИТ

У пациентов с острым перикардитом, особенно получающих кортикостероидную терапию, часто могут возникать рецидивы перикардита, требующие нового лечения. Термин «непреркащающийся перикардит» применяется к пациентам, которые остаются бессимптомными, лишь когда получают медикаментозное лечение. Эта сложная проблема подробно обсуждается в других пособиях (7).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Spodick DH. Macro- and microphysiology and anatomy of the pericardium. *Am Heart J* 1992;124:1046–1051.
2. Spodick DH. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. Marcel Dekker, New York, 1997, pp. 98–100.
3. Permyner-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;56:623–630.
4. Spodick DH. The pericardial rub: a prospective, multiple observer investigation of pericardial friction in 100 patients. *Am J Cardiol* 1975;35:357–362.
5. Spodick DH. Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis: significance of PR segment and PR vector changes. *Circulation* 1973;48:575–580.
6. Bruce MA, Spodick DH. Atypical electrocardiogram in acute pericarditis: characteristics and prevalence. *J Electro-cardiol* 1980;13:61–66.
7. Spodick DH. Recurrent and incessant pericarditis. In: Spodick DH. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. Marcel Dekker, New York, 1997, pp. 422–431.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Fowler NO. *The Pericardium in Health and Disease*. Futura, Mt. Kisco, NY, 1985.
- Reddy PS, Leon DF, Shaver JA, eds. *Pericardial Disease*. Raven, New York, 1982.
- Shabetal R. *The Pericardium*. Grune & Stratton, New York, 1981.
- Spodick DH. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. Marcel Dekker, New York, 1997.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 ЧСС — частота сердечных сокращений  
 ЭКГ — электрокардиограмма

*Dermot O'Callaghan, MD*  
*и Sean P. Gaine, MD, PhD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания, поражающие легочное русло, представляют собой группу разнообразных патологических состояний, которые либо первично происходят из самих легких (например идиопатическая легочная артериальная гипертензия [ИЛАГ]), либо являются следствием заболеваний, возникающих за пределами легких (например тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]). В этом разделе будут рассмотрены основные причины патологии легочных сосудов и описаны основные осложнения заболеваний, поражающих легочное русло, — легочная гипертензия и легочное сердце.

### **ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

#### ***Классификация заболеваний, поражающих легочное русло***

В 1998 г. в городе Эвиан (Франция) проходил Всемирный симпозиум по первичной легочной гипертензии (1). Одним из самых важных результатов этого симпозиума было утверждение новой, более приспособленной для потребностей клиники системы классификации легочной гипертензии. Согласно классификации причины заболевания разделялись на категории на основании их ожидаемой реакции на лечение. Теперь первичная легочная гипертензия (ПЛГ) относится к новой категории — легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Новая категория включала заболевания, продуцирующие подобные патологические изменения стенки маленьких легочных артерий, несмотря на гетерогенную природу исходных состояний. В эту категорию также вошли разнообразные коллагеновые сосудистые заболевания, ассоциирующиеся с развитием легочной гипертензии, включая склеродермию, красную волчанку и ревматоидный артрит, а также легочную гипертензию, возникающую при наличии врожденных дефектов сердца, в том числе так называемый синдром Эйзенменгера. Были описаны и четыре другие категории: легочная венозная гипертензия, легочная гипертензия, вторичная к хроническому тромботическому заболеванию и/или эмболическому заболеванию, патологические процессы, непосредственно влияющие на легочные сосуды, а также заболевания респираторной системы и/или гипоксемия. Классификационная система была обновлена и усовершенствована на следующей конференции в Венеции в 2003 году (табл. 1). На конференции в Венеции вместо термина «первичная легочная гипертензия» использовали термин «идиопатическая легочная артериальная гипертензия».

**Таблица 1**  
**Венецианская классификация причин легочной гипертензии**

1. Легочная артериальная гипертензия
  - 1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ранее — первичная легочная гипертензия или ПЛГ)
    - a. Спорадическая
    - b. Семейная
    - c. Легочное веноокклюзивное заболевание (ранее классифицировалось в категории 2)
  - 1.2. Связанная с:
    - a. Коллагеновым сосудистым заболеванием
    - b. Врожденными системно-легочными шунтами
    - c. Портальной гипертензией
    - d. ВИЧ-инфекцией
    - e. Препаратами/токсинами
      - i. Анорексигенами
      - ii. Другими
    - f. Персистирующей легочной гипертензией новорожденных
    - g. Другими
2. Легочная гипертензия при поражении левых отделов сердца (ранее — легочная венозная гипертензия)
  - 2.1. Поражение левого предсердия или левого желудочка
  - 2.2. Поражение клапанов левых отделов сердца
3. Легочная гипертензия, ассоциирующаяся с заболеваниями респираторной системы и/или гипоксемией
  - 3.1. Хроническое обструктивное заболевание легких
  - 3.2. Интерстициальное заболевание легких
  - 3.3. Нарушение дыхания во сне
  - 3.4. Нарушения, приводящие к альвеолярной гиповентиляции
  - 3.5. Хроническая экспозиция к экстремальным высотам
  - 3.6. Заболевание легких у новорожденных
  - 3.7. Альвеолярно-капиллярная дисплазия
  - 3.8. Другие
4. Легочная гипертензия вследствие хронического тромботического заболевания и/или эмболического заболевания
  - 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий
  - 4.2. Обструкция дистальных легочных артерий
    - a. Эмболы в легочную артерию (тромб, опухоль, яйца паразитов и/или паразиты, чужеродный материал)
    - b. Тромбоз *in situ*
    - c. Серповидно-клеточное заболевание
5. Легочная гипертензия вследствие заболеваний, непосредственно поражающих сосудистое русло легких
  - 5.1. Воспалительные
    - a. Шистосомиаз
    - b. Саркоидоз
    - c. Другие
  - 5.2. Легочной капиллярный гемангиоматоз
  - 5.3. Внешняя компрессия центральных легочных вен
    - a. Фиброзирующий медиастинит
    - b. Аденопатия/опухоли

Адаптировано из источника 62.

### **Клиническая картина**

#### **Признаки и симптомы**

Одышка при физической нагрузке является самым ранним симптомом легочной гипертензии, а постепенное возникновение одышки может привести к существенному промедлению в установлении диагноза. Другие распространенные симптомы включают боль в грудной клетке (связанную с ишемией правого желудочка), быструю утомляемость, периферические отеки, а также головокружение или явное синкопе. Тяжесть симптоматики можно оценивать, используя модифицированную классици-

**Таблица 2**  
**Функциональные классы легочной артериальной гипертензии**  
**в соответствии с классификацией ВОЗ**

Класс I	Пациенты с легочной гипертензией, но без результирующего ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки или утомляемости, боли в грудной клетке или близкого к синкопе состояния
Класс II	Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к незначительному ограничению физической активности. В покое пациенты находятся в комфортном состоянии, но обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку или утомляемость, боль в грудной клетке или близкое к синкопе состояние
Класс III	Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к выраженному ограничению физической активности. В покое пациенты находятся в комфортном состоянии, но меньшая, чем обычная, физическая активность вызывает чрезмерную одышку или утомляемость, боль в грудной клетке или близкое к синкопе состояние
Класс IV	Пациенты с легочной гипертензией, приводящей к неспособности выполнять любую физическую активность без симптомов. У пациентов имеются признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или утомляемость могут присутствовать в состоянии покоя, и дискомфорт усиливается при любой физической активности

Адаптировано из источника 62.

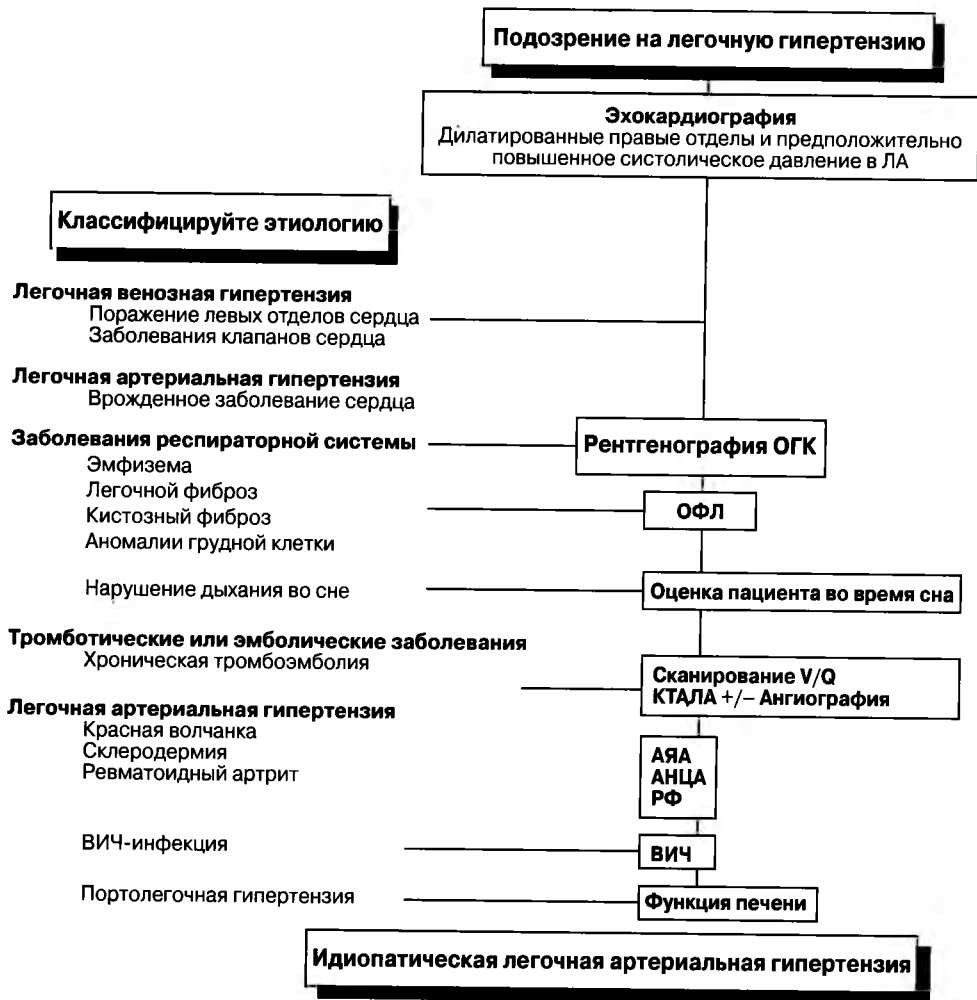
кационную систему Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), в которой симптомы оцениваются от I до IV класса по НУНА (табл. 2).

При физикальном обследовании можно заподозрить наличие системного заболевания, ассоциирующегося с легочной гипертензией. Склеродермию можно выявить при наличии кожных телеангиэктазий и склеродактилии. Наличие выраженной системной гипертензии может свидетельствовать о лежащем в основе обструктивном сонном апноэ или диастолической дисфункции левого желудочка. Пальцы в виде барабанных палочек не являются характерными для идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАТ), поэтому их наличие указывает на альтернативные причины, такие как врожденное заболевание сердца, заболевание легких или печени.

Полученные при физикальном обследовании данные у пациентов с легочной гипертензией зависят от тяжести заболевания. Наиболее распространенными признаками являются акцентированный второй тон сердца над легочной артерией и правожелудочковый патологический четвертый тон ( $S_4$ ). Однако эти признаки сложно выявить у пациентов с раздутыми легкими, что связано с эмфиземой. У пациентов с выраженной гипертрофией правого желудочка может пальпироваться правожелудочковый толчок вдоль левого края грудины или в эпигастрии. При обследовании шейных вен можно выявить наличие выраженной волны «а», свидетельствующей о неподатливости правом желудочке. При дилатации правого желудочка на венном пульсе может появляться волна «v», свидетельствующая о трикуспидальной регургитации. Когда, в конце концов, развивается декомпенсация правого желудочка и правожелудочковая недостаточность, повышается давление в яремных венах. Вследствие дилатации кольца клапана легочной артерии или выносящего тракта правого желудочка может появляться мягкий дующий диастолический шум вдоль левого верхнего края грудины — шум Грехема-Стилла, обусловленный легочной регургитацией. Наличие правожелудочкового галопа ( $S_3$ ) указывает на более выраженную дисфункцию правого желудочка.

### **Диагностическое тестирование**

Чтобы определить этиологию состояния, вызвавшего легочную гипертензию, при оценке пациента нужно использовать обширный арсенал диагностических тестов. Если результаты всех тестов негативные, диагностируют ИЛАГ или ПЛГ (рис. 1).



**Рис. 1.** Алгоритм оценки при подозрении на легочную гипертензию.

ЛА — легочная артерия; ОГК — органы грудной клетки; ОФЛ — тесты оценки функции легких; V/Q — вентиляция/перфузия; КТАЛА — компьютерно-томографическая ангиография легочной артерии; АЯА — антиядерные антитела; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; РФ — ревматоидный фактор; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Скрининговые анализы крови должны включать оценку функции печени, антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) и серологические исследования, позволяющие исключить скрытое коллагеновое сосудистое заболевание. При ПЛГ тест на антиядерные антитела может быть положительным, но обычно их титр низкий и нет других доказательств наличия заболевания соединительной ткани (2).

При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявляют выраженные центральные легочные артерии и чистые легочные поля у лиц с изолированным заболеванием легочных сосудов. Однако в случае легочной гипертензии, вторичной к паренхиматозному заболеванию легких, выявляют признаки интерстициального легочного фиброза или эмфиземы. Линии Керли В и признаки отека легких указывают на патологию левых отделов сердца или посткапиллярные причины легочной гипертензии. На ЭКГ обычно выявляются отклонение электрической оси сердца



вправо, гипертрофия правого желудочка и изменения зубцов Т, указывающие на перегрузку правого желудочка. Эхокардиография помогает исключить врожденное заболевание сердца или посткапиллярные причины легочной гипертензии, такие как поражение митрального клапана или дисфункцию левого желудочка. Эхокардиография также полезна при наблюдении реакции на лечение (3). Эхокардиографические признаки при легочной гипертензии включают дилатацию правых камер сердца, гипертрофию правого желудочка и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Тяжелая диастолическая дисфункция левого желудочка также может приводить к выраженной дилатации правых камер сердца. Систолическое давление в легочной артерии можно оценить с помощью импульсной доплерографии, анализируя доплеровскую кривую систолического кровотока через клапан легочной артерии, либо с помощью непрерывно-волновой доплерографии, измерив скорость (и градиент давления) кровотока регургитации через трикуспидальный клапан. Чреспищеводная эхокардиография является более чувствительной, чем трансторакальное исследование, при оценке некоторых внутрисердечных дефектов, в том числе открытого овального окна.

Тестирование функции легких имеет важное значение для определения наличия значимого паренхиматозного или обструктивного заболевания. При определении газов артериальной крови часто выявляется хронический респираторный алкалоз, возможно, вследствие повышенной активности внутрилегочных рецепторов, реагирующих на растяжимость, или внутрисосудистых барорецепторов. Повышенный уровень парциального давления углекислого газа в артериальной крови ( $PCO_2$ ) выявляют у лиц с обструктивным заболеванием легких или гиповентиляцией вследствие ожирения. Незначительная гипоксемия, если она присутствует при ЛАГ, часто является вторичной к вентиляционно-перфузионному несоответствию; более тяжелая гипоксемия может быть следствием паренхиматозного заболевания легких, сниженного сердечного выброса или внутрисердечного шунтирования через открытое овальное окно. Для количественной оценки тяжести заболевания и реакции на лечение используют формальный ЭКГ-тест с нагрузкой. Однако показано, что тест с 6-минутной ходьбой, более простой и безопасный показатель толерантности к нагрузке, коррелирует как с гемодинамическими показателями в покое, так и выживанием у пациентов с ПЛГ. Дистанция 6-минутной ходьбы является в настоящее время наиболее широко применяемой неинвазивной конечной точкой при оценке лечения легочной гипертензии (4). Также было выявлено, что с тяжестью заболевания коррелирует уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме (МНП), который становится все более популярным как неинвазивный метод оценки реакции на лечение (5).

Вентиляционно-перфузионное сканирование легких является важным методом исключения хронического тромбоэмболического заболевания. В то же время, ангиография легочной артерии показана лишь при персистенции сегментарных или субсегментарных дефектов перфузии, что может свидетельствовать о хронической тромбоэмболической болезни с постоянной закупоркой большой ветки легочной артерии (6). Компьютерно-томографическая ангиография легочной артерии (КТАЛА) является эффективной при исключении острой тромбоэмболии легочной артерии. Однако она не может заменить вентиляционно-перфузионного сканирования при исключении хронического тромбоэмболического заболевания. Сегодня становятся очевидными потенциальные преимущества магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, особенно при диагностике врожденных заболеваний сердца. Этот метод позволяет проводить неинвазивную оценку структуры и функции. Вполне вероятно, что через несколько лет МРТ сердца станет стандартной частью диагностического

алгоритма. Полисомнографию рекомендуют проводить пациентам, имеющим гиперсонливость на протяжении дня, поскольку с развитием легочной гипертензии ассоциируется сонное апноэ (7, 8). Для установления диагноза легочной гипертензии очень редко применяется биопсия легких. Этот метод является резервным для тех случаев, когда клинический диагноз неясен.

## **Ведение пациентов**

### **Общий подход**

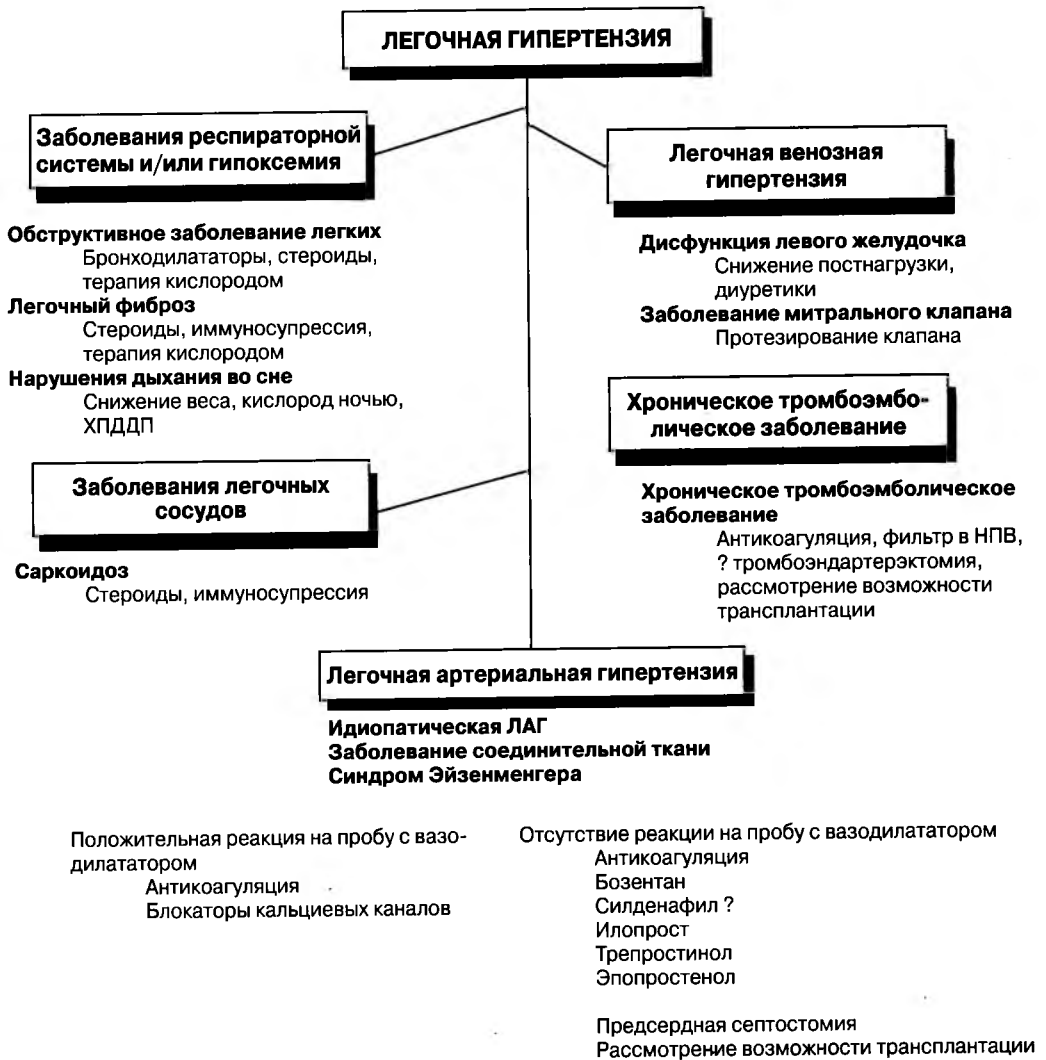
Первым шагом при ведении пациента с легочной гипертензией является идентификация и лечение основной причины заболевания. Таким образом, при легочной гипертензии, вторичной к заболеваниям дыхательной системы, степень легочной гипертензии может существенно уменьшиться при улучшении обмена газов с помощью бронходилататоров и реверсии гипоксии при терапии кислородом. Подобным образом у пациентов с идиопатическим фиброзом легких степень легочной гипертензии может уменьшаться в ответ на терапию кислородом, высокими дозами стероидов и при иммуносупрессивной терапии. У пациентов с нарушениями вентилиации, включая обструктивное сонное апноэ, может быть полезным применение хронического положительного давления в дыхательных путях в течение ночи (рис. 2) (8). У некоторых пациентов с хроническим тромбоэмболическим заболеванием может быть оправданным кардиохирургическое вмешательство (тромбэктомия) (6).

Всем пациентам со значимой легочной гипертензией рекомендуется применять общие меры, такие как ограничение физической активности до уровня переносимости. Необходимо избегать сопутствующих препаратов, которые могут усиливать легочную гипертензию, а именно вазоактивных деконгестантов,  $\beta$ -адреноблокаторов и препаратов, которые влияют на фармакокинетику варфарина или степень антикоагуляции. Состояние таких пациентов может ухудшаться в среде со сниженным уровнем кислорода, например, в негерметичных самолетах или на большой высоте над уровнем моря, и лица с пограничной оксигенацией могут нуждаться в дополнительном кислороде. Гемодинамические стрессы, связанные с беременностью, переносятся плохо. Пациенткам с легочной гипертензией нужно посоветовать методы эффективной контрацепции. В популяции пациенток в период постменопаузы гормональная заместительная терапия не имеет существенных отрицательных эффектов.

### **Подходы к терапии вазодилататорами**

При легочной гипертензии в различной степени могут иметься как гипертрофия гладких мышц легочных артерий (артериол), так и их вазоконстрикция. Однако, хотя вазодилататоры могут оказывать положительный эффект при многих типах изолированных заболеваний легочных сосудов, в частности ИЛАГ, они не играют никакой роли при легочной гипертензии, вторичной к паренхиматозному заболеванию легких или нарушению наполнения левых отделов сердца. Применение вазодилататоров у пациентов с легочной гипертензией может вызвать непредсказуемые эффекты и потенциально быть вредным. Нужно быть чрезвычайно внимательным, чтобы снизить риск серьезных нежелательных событий.

У пациентов с ЛАГ перед тем как начать эмпирическую терапию вазодилататорами, нужно провести катетеризацию правых отделов сердца и пробное применение вазодилататора. Непосредственная гемодинамическая оценка в момент выполнения катетеризации позволит определить степень легочной гипертензии, исключить возможность нарушения наполнения левых отделов сердца и определить предполо-



**Рис. 2.** Алгоритм лечения легочной гипертензии. ХПДДП — хроническое положительное давление в дыхательных путях; НПВ — нижняя полая вена; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

жительный прогноз. Пробное применение вазодилататоров, в частности таких кратковременных препаратов, как ингаляционный оксид азота, эпопростенол или аденозин, во время проведения катетеризации также позволяет выбрать эффективный метод длительного лечения. Снижение среднего давления в легочной артерии, по крайней мере, на 10 мм рт. ст. и увеличение сердечного выброса либо отсутствие изменений последнего позволяют определить пациентов с ЛАГ, у которых использование пероральных вазодилататоров может привести к устойчивому улучшению гемодинамики и увеличению показателей выживания (9). При ИЛАГ лишь приблизительно у 10% пациентов отмечают быструю положительную реакцию на пробное применение вазодилататоров. Этот показатель еще меньше при других причинах ЛАГ, в частности при склеродермии. Пероральные вазодилататоры противопоказаны у пациентов, у которых в момент пробного применения вазодилататора наблюдают негативную

гемодинамическую реакцию, а именно снижение системного артериального давления или снижение насыщения артериальной крови кислородом вместе со снижением сердечного выброса (рис. 3).

### **Блокаторы кальциевых каналов**

У пациентов с ЛАГ и благоприятным ответом на острую пробу с применением вазодилатора во время катетеризации правых отделов сердца использование блокаторов кальциевых каналов обычно улучшает выживание и обеспечивает регресс гипертрофии правого желудочка. Однако неразборчивое использование блокаторов кальциевых каналов без исходного определения реакции конкретного пациента на пробу с вазодилатором может привести к ухудшению газообмена в легких, снижению систолической функции и правожелудочковой недостаточности, гипотензии или даже смерти. Хотя лечение блокаторами кальциевых каналов начинают осторожно, с низких доз, окончательная достигнутая доза препарата, позволяющая достичь положительного эффекта, обычно выше, чем дозы, используемые для лечения системной гипертензии. Чаще всего используются амлодипин (2,5–20 мг/день), нифедипин (30–240 мг/день) и дилтиазем (120–900 мг/день). Резкая отмена препарата может привести к фатальной рикошетной легочной гипертензии. Важно, чтобы реакция на лечение блокатором кальциевых каналов была подтверждена при последующей катетеризации и были испробованы альтернативные терапевтические подходы, если начальный ответ на блокатор кальциевых каналов уменьшился.

### **Антагонисты эндотелина**

Уровень эндотелина, вазоконстрикторного пептида, повышен у пациентов с легочной гипертензией, и его уровень коррелирует с клиническим исходом этих пациентов (10). Бозентан, антагонист эндотелиновых рецепторов А и В, был первым пероральным препаратом, утвержденным к применению у пациентов с ЛАГ. Показано, что он уменьшает одышку, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает функциональный класс, гемодинамику и выживание (11, 12). Бозентан противопоказан при беременности. Имеется дозозависимый риск повреждения печени, поэтому рекомендуется ежемесячный мониторинг ее функции. В настоящее время в стадии внедрения в клиническую практику находятся два новых антагониста эндотелина, специфических для эндотелиновых рецепторов А, — ситаксенстан и амбризентан. Бозентан должен рассматриваться как средство лечения первой линии у пациентов с ЛАГ, имеющих симптоматику III класса по NYHA.

### **Эпопростенол (простациклин, PGI<sub>2</sub>, Флолан®)**

Эпопростенол является мощным вазодилатором, который непрерывно вводится через постоянный венозный катетер с помощью инфузионной помпы, поскольку он имеет короткое время полужизни в крови (3–5 мин). Пациенты с тяжелой ЛАГ, у которых не проявляется положительная реакция на бозентан, рассматриваются как кандидаты для постоянного внутривенного введения эпопростенола. Так, в рандомизированном исследовании эпопростенол улучшил гемодинамические параметры, толерантность к физической нагрузке и увеличил выживание при тяжелой ИЛАГ (III–IV класс по NYHA) (13). Также показан положительный эффект эпопростенола при склеродермии и системной красной волчанке (14, 15). Кроме того, введение эпопростенола может служить «мостиком» к проведению трансплантации у пациентов с ИЛАГ. Цель применения этого препарата состоит в отсрочке либо избежании трансплантации легких (16, 17).

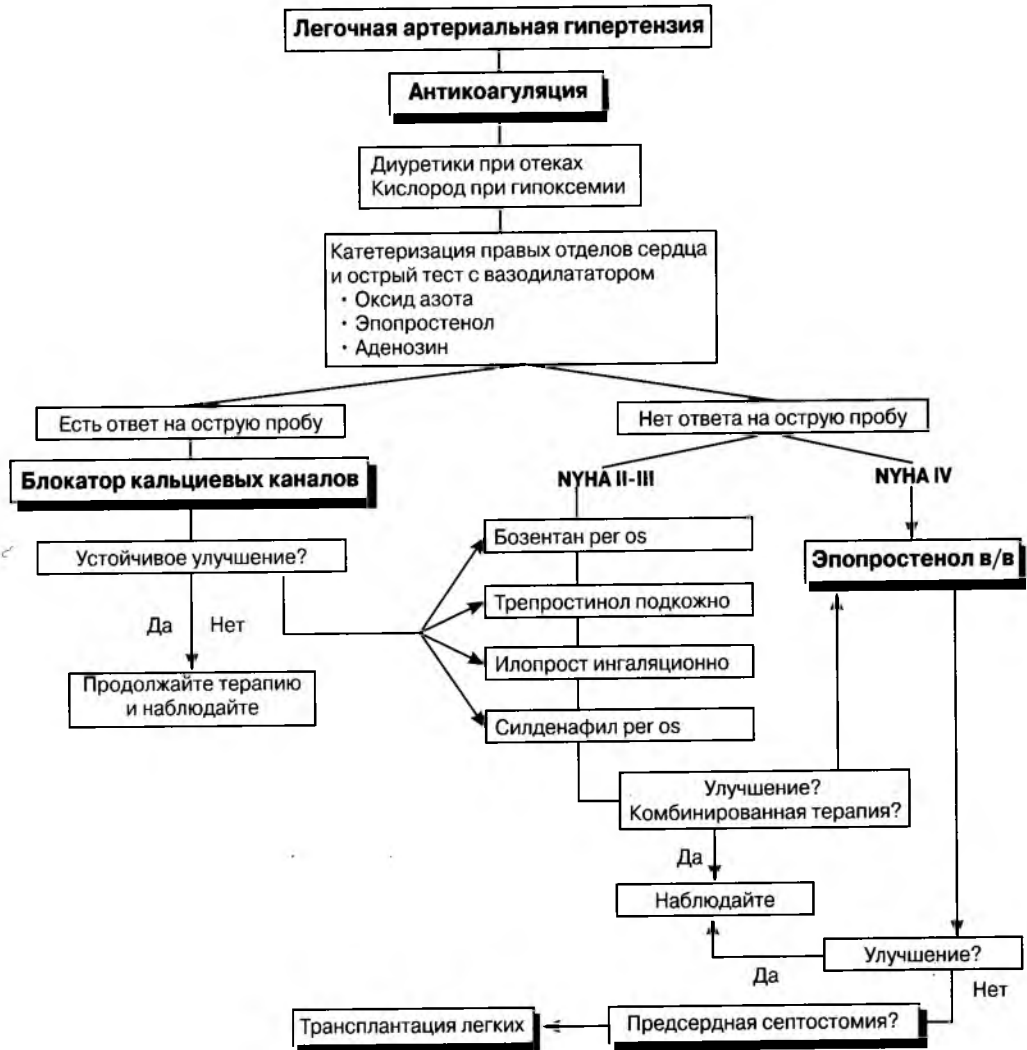


Рис. 3. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). в/в — внутривенно.

Незначительные побочные эффекты эпопростенола включают боль в нижней челюсти, головную боль, сыпь, диарею и боль в суставах. Более серьезные побочные эффекты преимущественно связаны с системой доставки препарата. Они включают угрожающий жизни сепсис или прекращение доставки препарата (18). На протяжении первого года терапии необходимо часто повышать дозу. Эпопростенол нельзя применять при посткапиллярной легочной гипертензии вследствие риска возникновения острого отека легких.

### Аналоги простациклина

Аналоги простациклина могут назначаться через альтернативные пути. Таким образом, их применение позволяет избежать осложнений, связанных с катетером. Ингаляционная терапия илопростом широко применяется в Европе, но еще не

прошла фазу клинических исследований в США. Илопрост назначается через ультразвуковой небулайзер каждые 3 часа. Для этого препарата показано положительное влияние на симптомы и толерантность к нагрузке (19). Для лечения пациентов с ЛАГ и симптомами II–IV класса по NYHA разрешено применение трепростинила, сохраняющего биологическую активность при подкожном введении. Этот препарат, более стабильный аналог простациклина с периодом полужизни от 3 до 4 часов, также улучшает толерантность к физической нагрузке, индексы одышки и параметры легочной гемодинамики у пациентов с ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и врожденными заболеваниями сердца (20). Однако, кроме побочных эффектов, типичных для всех методов лечения на основе простациклина (боль в нижней челюсти, покраснение, диарея), у пациентов, получающих лечение трепростинилом, может возникать выраженная боль в месте инфузии, которая потенциально ограничивает его использование. В настоящее время проходят исследования метода доставки трепростинила ингаляционным путем.

### **Силденафил**

Силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы (тип 5), может быть эффективным средством лечения легочной гипертензии. Многочисленные исследования показали, что силденафил улучшает параметры легочной гемодинамики и дистанцию, проходимую пациентами за 6 минут, при ИЛАГ, а также у пациентов с неоперабельным хроническим тромбоэмболическим заболеванием (21, 22). Побочные эффекты силденафила включают головную боль, нарушения зрения, покраснение лица, диспепсию и ринит. Ожидаются результаты большого многонационального клинического исследования силденафила при ЛАГ.

### **Хроническая терапия кислородом**

Хроническая терапия кислородом показана у пациентов с легочной гипертензией, которые имеют документированную гипоксемию в покое либо при физической нагрузке. Пациенты с изолированным заболеванием сосудов легких, таким как ПЛГ, обычно не имеют выраженной гипоксемии. У таких пациентов гипоксемия обычно является результатом внутрисердечного шунтирования крови справа налево либо сниженного сердечного выброса. Однако гипоксемия часто наблюдается при паренхиматозных заболеваниях легких, таких как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и интерстициальный фиброз легких. Если гипоксемия корригируется с помощью хронической терапии кислородом, выживание таких пациентов улучшается (23). Положительное влияние терапии кислородом, вероятно, является многофакторным, поскольку эффекты кислорода на параметры легочной гемодинамики при ХОЗЛ переменны и улучшение у таких пациентов развивается медленно (24). Для лечения обструктивного сонного апноэ или хронической альвеолярной гиповентиляции, а также гиперкарбии, которая может обострять легочную гипертензию, используются методы постоянного положительного давления в дыхательных путях или двухфазного положительного давления в дыхательных путях.

### **Антикоагуляция**

При всех формах легочной гипертензии имеется потенциальный риск возникновения локального формирования тромба на фоне дисфункции эндотелия легочных сосудов, а также развития венозного тромбоза вследствие правожелудочковой недостаточности, сниженного сердечного выброса и ограниченной мобильности пациентов. В двух нерандомизированных исследованиях высказано предположение

о положительном влиянии антикоагулянтной терапии на выживание пациентов с ПЛГ (9, 25). Рекомендации относительно применения антикоагулянтной терапии были распространены на все формы умеренной и тяжелой легочной гипертензии. Если терапия варфарином начинается у пациентов с кровохарканьем в анамнезе либо правожелудочковой недостаточностью и дисфункцией печени, требуется особая осторожность.

### **Диуретики, инотропные средства и гликозиды**

Для контроля отеков и снижения конечно-диастолического объема в правом желудочке в поздней стадии правожелудочковой недостаточности часто требуется терапия диуретиками. При этом используется как монотерапия петлевым диуретиком, так и его комбинация со спиронолактоном. У пациентов, получающие лечение блокаторами кальциевых каналов в высоких дозах, также может возникнуть потребность в применении диуретика вследствие образования отеков, индуцированных блокатором кальциевых каналов. У пациентов с тяжелой правожелудочковой недостаточностью хроническое применение низких доз допамина в амбулаторных условиях улучшает сократимость правого желудочка и усиливает диурез. При паренхиматозном заболевании легких отек в области лодыжек может возникать в результате задержки соли, обусловленной гипоксией или использованием стероидов. Это не обязательно свидетельствует об ухудшении функции правого желудочка.

Было показано, что дигоксин оказывает положительный эффект у пациентов с гипоксемической легочной гипертензией, при наличии сопутствующей дисфункции левого желудочка (26). Однако роль дигоксина при других формах легочной гипертензии является предметом дискуссий. Дигоксин также противодействует отрицательному инотропному эффекту блокаторов кальциевых каналов, а также нейроморальной активации у больных с правожелудочковой недостаточностью (27, 28).

### **Хирургическое лечение**

Дисфункция правого желудочка при легочной гипертензии может быть обратимой после нормализации давления в легочной артерии. Поэтому трансплантация обоих легких стала методом выбора при лечении пациентов с легочной гипертензией, не поддающейся медикаментозной терапии, а трансплантация комплекса сердце-легкие проводится пациентам с сопутствующим поражением левых отделов сердца или при врожденных структурных аномалиях. Приблизительно 10% операций по трансплантации легких выполняются по поводу легочной гипертензии (29). Трансплантация одного легкого также успешно используется как альтернативный хирургический метод лечения пациентов с легочной гипертензией. Учитывая длительный период ожидания, в список ожидающих на трансплантацию должны включаться пациенты с IV функциональным классом по NYHA или те, которым начали терапию простациклином. Выживание через 3 года после трансплантации составляет от 40 до 45% (17, 29). Предсердная септостомия, контролируемое создание шунта справа налево на уровне предсердий при катетеризации правых отделов сердца проводится пациентам с тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью или повторными синкопе. Посредством декомпрессии правого желудочка и улучшения сердечного выброса эта процедура обеспечивает паллиативное улучшение и улучшает выживание (30). При выполнении этой процедуры ожидается, что снижение насыщения крови кислородом будет нейтрализовано общим увеличением сердечного выброса и системной доставкой кислорода.

### **Заключение**

Нарушения легочного кровообращения, возникающие внезапно, могут привести к острой правожелудочковой недостаточности, тогда как более длительно прогрессирующие расстройства позволяют адаптироваться правому желудочку. В этом случае развивается легочная гипертензия. Если при втором сценарии не удалось снизить постнагрузку на правый желудочек — посредством применения хронической терапии кислородом, пероральных или внутривенных вазодилататоров либо хирургическим путем через тромбозэнтеректомию или трансплантацию легких, — дисфункция правого желудочка неизбежно усиливается, возникает легочное сердце и смерть вследствие правожелудочковой недостаточности. Хотя многие заболевания, поражающие легочное русло, являются идиопатическими, большинство случаев можно предупредить либо путем эффективной профилактики венозной тромбоэмболии, либо эффективной работой по прекращению курения. Несмотря на то, что методов лечения в настоящее время довольно мало, за последнее десятилетие произошел существенный прогресс. Можно ожидать, что в последующие годы наши возможности лечения таких пациентов расширятся.

### **ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ**

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) — очень распространенный синдром. Он включает спектр состояний от бессимптомного тромбоза глубоких вен (ТГВ) до опасной для жизни ТЭЛА. Процесс тромбоэмболии можно рассматривать как континуум состояний. В 50% случаев проксимального ТГВ имеются радиологические доказательства ТЭЛА, даже при отсутствии симптомов (31). Подобным образом 95% легочных эмболов происходят из вен нижних конечностей, однако лишь в незначительном количестве случаев у таких пациентов имеются симптомы, связанные с ТГВ (32).

Хотя точная частота возникновения венозных тромбоэмболий неизвестна, считают, что ТЭЛА может быть причиной до 200 000 (33, 34) смертей в США ежегодно. Половина всех случаев ТЭЛА возникает у госпитализированных пациентов или у лиц, проживающих в домах для престарелых. У таких пациентов показатели смертности через 3 месяца после ТЭЛА приближаются к 20%. Когда возникает фатальная ТЭЛА, большинство пациентов умирает в пределах 1 часа от возникновения клинических симптомов. Преимущественно это является следствием неправильной или несвоевременной постановки диагноза (35, 36). И, наоборот, когда диагноз ТЭЛА удается идентифицировать рано и назначена адекватная терапия, выживание приближается к 90%. Без лечения показатели смертности повышаются приблизительно до 30%, и в большинстве случаев пациенты умирают от повторных эмболий (34).

### **Тромбоз глубоких вен**

#### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Венозный тромбоз развивается при наличии патологического кровотока, нарушении целостности стенки сосуда или составляющих крови (триада Вирхова). Были выявлены многочисленные большие и малые факторы риска возникновения венозного тромбоза (табл. 3). Считают, что «идиопатическая» тромбоэмболия или тромбоз при отсутствии идентифицируемого фактора риска у более чем 10% пациентов ассоциируются со злокачественным заболеванием. Большинство случаев злокачественного заболевания (75%) диагностируются в пределах 1 года от момента возникновения ТЭЛА (37).



**Таблица 3**  
**Факторы риска, ассоциирующиеся с венозной тромбозом**

---

<b>Большие факторы риска</b>
Хирургическое вмешательство (в пределах предшествующих 3 мес.)
Большая травма
Злокачественное заболевание
Венозная тромбозом в анамнезе
Иммобилизация/инсульт
Беременность и послеродовой период
Варикозные вены
<b>Малые факторы риска</b>
Гормональная заместительная терапия
Тромбофилия
Путешествия на длинные расстояния
Ожирение
Курение
Гипертензия
Возраст

---

**Таблица 4**  
**Наследуемые и приобретенные тромбофилии**

---

Дефицит фактора V Лейдена
Вариант протромбинового гена 20210A
Антифосфолипидные антитела
Гипергомоцистеинемия
Дефицит протеина C
Дефицит протеина S
Дефицит антитромбина
Повышенные уровни факторов VIII, XI
Дисфибриногенемия

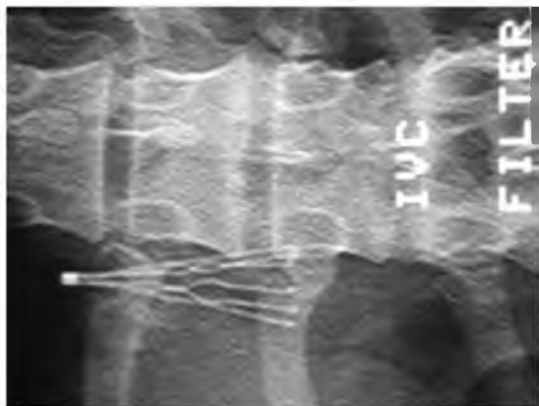
---

Прогресс молекулярной биологии позволил установить все возрастающее число наследуемых и приобретенных нарушений системы свертывания крови, которые предрасполагают к формированию тромба (табл. 4). По крайней мере, одно из этих нарушений удается выявить примерно в 25% случаев ВТЭ, однако обычно имеется и дополнительный предрасполагающий фактор. Предполагают, что у 5% людей белой расы имеется мутация фактора V Лейдена, которая представляет собой наследуемую форму резистентности к активированному протеину C. В некоторых исследованиях выявлено, что комбинация этой мутации и определенных видов оральной контрацепции приводит к увеличению риска развития тромбоза в 40 раз [38].

## Профилактика

Учитывая значительную заболеваемость и смертность, ассоциированные с ВТЭ, нужно прилагать максимум усилий, чтобы предупредить их возникновение у пациентов из группы риска. Широкое распространение практики *медикаментозной профилактики* с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) у пациентов терапевтических (39) и хирургических (40) стационаров привело к существенному снижению частоты возникновения как ТГВ, так и ТЭЛА. Однако сегодня установлено, что большинство случаев послеоперационных тромбозом возникает после выписки из стационара. В нескольких исследованиях показана польза пролонгированной профилактики (применяется в амбулаторных условиях) после больших ортопедических хирургических вмешательств [41].

*Механические средства* профилактики, такие как чулки с градуированной компрессией или пневматические компрессионные приспособления, также



**Рис. 4.** Фильтр в нижней полой вене (изображение в положении пациента на боку).

высоко эффективны в снижении риска развития тромбоза, а сочетание одного из этих методов с НМГ увеличивает положительный эффект профилактики. В случаях, когда антикоагулянтная терапия противопоказана или неэффективна, для предупреждения распространения тромба из нижних конечностей можно установить фильтр в нижнюю полую вену (рис. 4). Установление фильтра также может рассматриваться в случаях, когда, несмотря на адекватную антикоагуляцию, возникают повторные эмболии с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. К сожалению, эти фильтры сами по себе предрасполагают к тромбозу и ассоциируются с более высокой частотой повторных госпитализаций. В случаях временного повышения риска ВТЭ недавно начали использовать фильтры, которые позже можно удалять (42).

### **Диагностика**

Клиническая оценка пациентов, у которых подозревается ТГВ, крайне ненадежна, однако включение в диагностический процесс оценки клинической вероятности возникновения тромбоза помогает улучшить диагностическую мощность визуализационных методик. *Ультрасонография с компрессией вены* стала диагностическим методом выбора при подозрении на впервые возникший ТГВ, поскольку этот метод является точным и неинвазивным. ТГВ диагностируют в случае, если при ультрасонографии удалось выявить сегмент (сегменты) общей бедренной вены, подколенной вены или трифуркации икроножной вены, компрессию которых невозможно вызвать; сканирование отдельных икроножных вен обычно считают излишним. В сомнительных случаях повторные оценки с помощью ультразвука могут улучшить возможности диагностики, однако золотым стандартом в таких случаях остается *контрастная венография* (рис. 5). В последние годы появляется все больше доказательств роли новых методов визуализации, таких как КТ-ангиография вен нижних конечностей (обычно выполняется в контексте КТАЛА) и МРТ-венография. Если МРТ используется изолированно, то общая чувствительность этого метода составляет 95%. Он особенно полезен для диагностики изолированного тромбоза икроножных вен, вен таза и рецидивирующего ТГВ (43).

При ВТЭ активация эндогенных тромболитических путей приводит к продуцированию и высвобождению в системное кровообращение продуктов деградации перекрестно связанного фибрина, известных как D-димеры. Практически все случаи ВТЭ ассоциируются с повышением количества в крови D-димеров. Подобные изменения могут наблюдаться при разнообразных других ситуациях, включая рак, травму, хирургическое вмешательство, воспалительные состояния, пожилой возраст. Поэтому измерение количества D-димеров в крови имеет лишь негативное предиктивное значение. Некоторые имеющиеся на рынке тестовые системы имеют чувствительность, приближающуюся к 100%. В то же время наблюдается значительная вариабельность между различными тестовыми системами. Кроме этого, определение D-димеров в крови не должно рассматриваться как изолированный скрининговый метод. Этот тест нужно применять для оценки амбулаторных пациентов и выполнять лишь в тех случаях, когда нет сильного клинического подозрения относительно тромбоза эмболии. В случаях, когда клиническая вероятность ВТЭ низкая и тест относительно D-димеров негативный, дальнейшие исследования не требуются.

### ***Тромбоз эмболия легочной артерии***

#### **Клинические особенности**

Клинические черты ТЭЛА зависят от величины эмбола и тяжести вызванных им нарушений кардио-респираторной системы (табл. 5). Изолированная субсегментарная тромбоз эмболия может протекать бессимптомно, тогда как большой проксимальный эмбол может вызвать синкопе вторично к нарушению кровообращения. Хотя клиническая оценка не позволяет надежно установить или исключить диагноз ТЭЛА, она помогает идентифицировать пациентов, которым необходимо провести дальнейшее исследование (табл. 6). Наиболее часто идентифицированными симптомами являются одышка и боль в грудной клетке плевритического характера. Кровохарканье обычно возникает как проявление инфаркта легких. У пациентов с ТЭЛА практически всегда присутствует тахипноэ. Однако тахикардия выявляется лишь в 40% случаев, и частота сердечных сокращений редко превышает 120 в 1 мин. Довольно часто выявляется субфебрильная температура, которая обычно ассоциируется с инфарктом легких. Более чем у половины пациентов при аускультации выявляются влажные хрипы. Ориентирование на системное артериальное давление может приводить к ошибкам, поскольку оно может оставаться нормальным даже при наличии массивной ТЭЛА. В то же время, наличие гипотензии часто предвещает плохой прогноз. Выявление признаков дисфункции правого желудочка имеет очень важное значение в определении пациентов, имеющих высокий риск плохого клинического исхода. Полезными клиническими маркерами повышенного давления в правом желудочке и его перегрузки являются повышенное давление в яремных венах, акцент второго тона над легочной артерией, правожелудочковый третий или четвертый тон, а также наличие шума трикуспидальной регургитации.

#### **Патофизиология**

**Последствия для дыхательной системы.** Степень нарушений в сердечно-легочной системе после острой ТЭЛА коррелирует с величиной окклюзии легочной артерии, наличием и тяжестью исходного заболевания сердца и легких. У пациентов с ТЭЛА описаны самые разнообразные нарушения газообмена. Чаще всего гипоксемия и гипокарбия возникают вследствие несоответствия вентиляции и перфузии. Одни участки легкого продолжают вентилироваться, хотя их кровоснабжение

прекратилось. В результате другие участки легких получают чрезмерное кровоснабжение, непропорциональное степени их вентиляции. Кроме того, в участках легких, находящихся дистально от эмболической обструкции, возникают ателектазы вследствие потери сурфактанта, а также вследствие локализованной бронхоконстрикции.

Нарушение функции правого желудочка приводит к снижению сердечного выброса. Это способствует повышению экстракции кислорода тканями. В результате снижается насыщение смешанной венозной крови кислородом и ухудшается степень артериальной гипоксемии. Кроме того, острое повышение показателей давления в правых отделах сердца может привести к открытию овального окна и шунтированию крови справа налево. Установлено, что ключевую роль в повышении сосудистой проницаемости играют медиаторы воспаления, в частности серотонин. Они способствуют шунтированию крови и образованию ателектазов. Приблизительно у 10% пациентов возникает инфаркт легкого. Чаще всего это происходит на относительно плохо перфузируемой периферии легкого.

**Гемодинамические последствия.** Степень гемодинамических нарушений в основном определяется степенью обструкции. Она возникает сразу после того, как тромб вклинился в ветку легочной артерии. Массивная ТЭЛА, вызывающая полную обструкцию выхода крови из правого желудочка, приводит к острой правожелудочковой недостаточности и смерти. Если у пациента до возникновения ТЭЛА не было сердечно-легочного заболевания, неадаптированный к высокому давлению правый желудочек способен генерировать среднее давление в легочной артерии не более 40 мм рт. ст. Обычно легочная гипертензия развивается лишь после возникновения окклюзии более чем 50% сосудистого ложа легких. Остро дилатированный правый желудочек может препятствовать наполнению левого желудочка вследствие уплощения межжелудочковой перегородки. Это приводит к снижению сердечного выброса, что, в свою очередь, вызывает недостаточную перфузию правого желудочка. Поэтому системная гипотензия является поздним и зловещим признаком при ТЭЛА. Кроме того, с повышением напряжения стенки правого желудочка давление коронарной перфузии снижается, а это приводит к ишемии правого желудочка и дальнейшему снижению его функции.

## **Диагностические исследования**

При выполнении стандартных диагностических тестов у клинициста может усилиться подозрение, что на самом деле произошла острая ТЭЛА. Преимущественная польза от ЭКГ и рентгенографии ОГК заключается в том, что эти методы позволяют диагностировать другие заболевания: пневмонию, пневмоторакс или острый инфаркт миокарда (ИМ).

ЭКГ является патологической в 90% случаев ТЭЛА, при этом наиболее распространенными признаками являются тахикардия и неспецифические изменения ST/T. Можно выявить признаки перегрузки правого желудочка, такие как P-pulmonale, отклонение электрической оси сердца вправо, неполная либо полная блокада правой ножки пучка Гиса. «Классический» тип S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> встречается очень редко.

Хотя для эхокардиографии сообщают о чувствительности в пределах 50%, обычно этот метод не помогает установить диагноз, хотя иногда можно идентифицировать тромб в основном стволе легочной артерии или в правом желудочке. Данный метод позволяет провести дифференциальную диагностику ТЭЛА от других возможных заболеваний, таких как перикардальная тампонада, расслоение аорты и острый ИМ. Наибольшая польза эхокардиографии заключается в том, что этот метод позволяет провести точную и быструю оценку риска через определение степени сер-



Рис. 5. Клиническое исследование при тромбозе глубоких вен (ТГВ). УЗИ — ультразвуковое исследование.

Таблица 5  
Симптомы и признаки, ассоциирующиеся с тромбоэмболией легочной артерии

Симптомы		Признаки	
Симптом	Частота (%)	Клинические признаки	Частота (%)
Одышка	73	Тахипноэ	70
Боль плевритического характера	66	Влажные хрипы	51
Кашель	37	Тахикардия	30
Отечность ног	28	Четвертый тон сердца	24
Боль в ногах	26	Акцент 2-го тона над легочной артерией	23
Кровохарканье	13	Тромбоз глубоких вен	11
Сердцебиение	10	Потливость	11
Свистящее дыхание	9	Лихорадка	7
Стенокардитическая боль	4	Свистящие хрипы	5

Адаптировано из источника 63.

дечной дисфункции. На основании полученной информации предполагают величину тромба и определяют соответствующий уровень терапевтического вмешательства. Выявление средней тяжести или тяжелой дисфункции правого желудочка, легочной гипертензии или открытого овального окна указывает на высокий риск смерти или повторной тромбоэмболии и, таким образом, оправдывает быстрое и агрессивное вмешательство.

Подобным образом рентгенограмма ОГК может быть нормальной при острой ТЭЛА. Наиболее распространенным патологическим признаком является увеличение сердца (44). Другие неспецифические признаки включают фокальный ателектаз, плевральный выпот или локализованные инфильтраты. Выявление сниженной васкуляризации на периферии легких вследствие центральной обструкции обозначают как признак Вестермарка.

При анализе газов артериальной крови в типичных случаях выявляют гипоксемию, часто ассоциирующуюся с респираторным алкалозом вследствие гипервентиляции. К сожалению, этот анализ не улучшает диагностическую точность при подозрении на ТЭЛА, поскольку здоровые в других отношениях молодые пациенты при ТЭЛА могут сохранять нормоксию, тогда как массивная ТЭЛА может вызвать

**Таблица 6**  
**Система баллов для клинической оценки ТЭЛА**

Клинические симптомы тромбоза глубоких вен	3
Другой диагноз менее вероятен, чем тромбоз/эмболия легочных артерий	3
Частота сердечных сокращений >100 в 1мин	1,5
Иммобилизация/хирургическое вмешательство в пределах предшествующих 4 недель	1,5
Тромбоз глубоких вен или тромбоз/эмболия легочной артерии в анамнезе	1,5
Кровохарканье	1
Злокачественное заболевание	1
Клиническая вероятность	Баллы
Высокая	>6
Промежуточная	2-6
Низкая	<2

Адаптировано из источника 64.

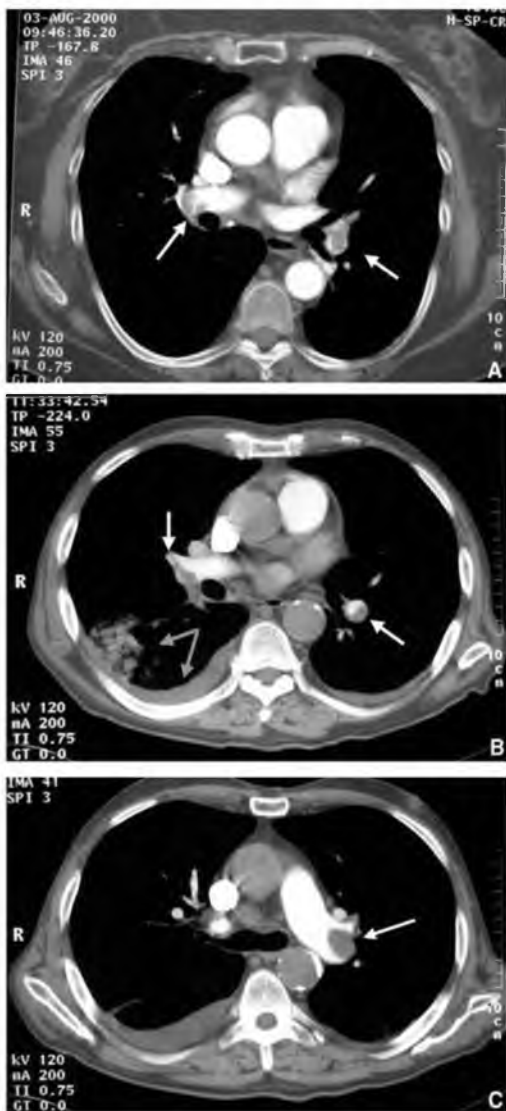
гиперкарбию. Подобным образом, хотя расширение альвеолярно-артериального градиента кислорода может указывать на диагноз ТЭЛА, отсутствие этого признака нельзя использовать для исключения ТЭЛА.

Накапливается все больше данных относительно чувствительности нескольких тестов для определения D-димеров при диагностике ТЭЛА. У пациентов, прибывших в отделение неотложной помощи с умеренным клиническим подозрением относительно ТЭЛА, негативные данные теста позволяют уверенно исключить диагноз без необходимости проведения дальнейших исследований. Однако негативное предиктивное значение теста на D-димеры снижается, когда усиливается клиническое подозрение относительно ВТЭ. Таким образом, ограничивается полезность данного теста как скринингового инструмента.

Недавно были идентифицированы новые *биомаркеры*, отражающие перегрузку правого желудочка и помогающие стратифицировать пациентов в соответствии с риском возникновения негативных клинических исходов. Когда возникает существенная ТЭЛА, из кардиомиоцитов высвобождается МНП, что является следствием повышения постнагрузки на правый желудочек. Кроме того, микроинфаркты правого желудочка вызывают повышение уровня тропонина в сыворотке. Хотя определение этих маркеров имеет ограниченную диагностическую ценность, измерение уровней МНП и тропонина обеспечивает полезную прогностическую информацию и может в будущем влиять на выбор лечебной стратегии.

Исследователи PIOPED (международная коллаборативная группа, которая исследовала роль сцинтиграфии легких при подозрении на ТЭЛА) сообщили, что лишь в минимальном числе случаев радиоизотопное *вентиляционно-перфузионное сканирование легких* позволяет уверенно установить или исключить диагноз ТЭЛА (45). Однако радиоизотопные методы исследования все еще играют важную роль в оценке пациентов с подозрением на ТЭЛА, у которых рентгенограмма ОГК нормальная и нет сопутствующего сердечно-легочного заболевания. Нормальные результаты сканирования позволяют эффективно исключить диагноз, тогда как наличие двух или более дефектов наполнения, ассоциирующихся с нормальными результатами сканирования вентиляции, свидетельствует о высокой вероятности тромбоз/эмболии. Результаты сканирования должны представляться в соответствии со стандартными критериями, а интерпретировать их нужно лишь в свете клинической вероятности заболевания до проведения теста.

Однако все чаще начальным исследованием выбора становится спиральная КТАЛА (рис. 6А-С). Это исследование проводится быстро, является надежным и может определить альтернативные к ТЭЛА или дополнительные диагнозы. Новые,



**Рис. 6.** (А) КТ-ангиограмма легочной артерии с двусторонним тромбом. (В) КТ-ангиограмма легочной артерии с тромбом. Плевральный выпот справа в базальном отделе и клинообразный инфильтрат (серые стрелки). (С) КТ-ангиограмма легочной артерии на уровне тромба в основном стволе легочной артерии. Плевральный выпот справа в базальном отделе.

с тонкими срезами, мультidetекторные сканеры имеют чувствительность и специфичность больше 90% — показатель, о котором сообщалось для стандартной спиральной компьютерной томографии (17, 46). Основным недостатком КТАЛА является относительная нечувствительность в идентификации тромбов, находящихся в сегментарных или субсегментарных ветках легочной артерии, на которые приходится около 20% всех случаев ТЭЛА. Даже если учесть, что «негативные» результаты КТАЛА не позволяют полностью исключить диагноз, клиническая значимость субсегментарной ТЭЛА не определена (47).

В нескольких исследованиях также сообщалось об отличных показателях чувствительности и специфичности для МРТ. Преимуществом этого метода, по сравнению с КТАЛА, является отсутствие ионизирующей радиации. Использование МРТ в реальном времени еще более повышает диагностическую точность, хотя еще нужно прояснить роль этого метода визуализации относительно диагностики субсегментарной ТЭЛА. В тех случаях, когда остаются сомнения, золотым стандартом диагностики ТЭЛА остается ангиография легочной артерии (рис. 7).

### **ИНТЕГРАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ**

Физикальное обследование пациента, данные лабораторных исследований или радиологические методики сами по себе редко являются достаточно чувствительными, чтобы подтвердить или исключить ТЭЛА. Поэтому в клинической практике стандартными стали алгоритмы, включающие различные методы исследования. Однако для уменьшения необходимости выполнения инвазивных процедур в диагностические стратегии важно включить *клиническую оценку вероятности* развития ТЭЛА. Вероятность развития ТЭЛА оценивают на основании соответствующей симптоматики, идентификации известных факторов риска тромбоземболии и рассмотрения альтернативных диагнозов. Это позволяет стратифицировать пациентов в категории высокой, промежуточной и низкой вероятности перед тем, как интерпретировать данные, полученные в проведенных исследованиях (см. табл. 6). Альтернативно можно использовать модели клинического предсказания, чтобы оценить вероятность развития ВТЭ в баллах до проведения теста. Важность такого подхода подчеркивается данными группы исследователей PIONEER. В случаях, когда результаты сцинтиграфии легких свидетельствовали о низкой вероятности развития ТЭЛА, высокая клиническая вероятность этого диагноза, тем не менее, ассоциировалась с ангиографическими доказательствами эмболии в 40% случаев.

Если рассматривать ВТЭ как континуум, дальнейшего снижения числа пациентов, которым необходимо выполнять формальную ангиографию, можно достичь через *диагностическое исследование нижних конечностей*. Его цель состоит в выявлении ТГВ в тех случаях, когда данные сцинтиграфии легких сомнительные или противоречат клинической картине. Действительно, если есть высокое клиническое подозрение относительно ТЭЛА и подтвержден диагноз ТГВ, нет необходимости проводить дальнейшие тесты для установления диагноза ТЭЛА (рис. 8). Более того, несколько исследований лечения пациентов показали, что от проведения антикоагулянтной терапии можно безопасно воздержаться, если (1) результаты ангиографии легочной артерии или перфузионного сканирования легких нормальные; (2) серийные доплеровские исследования глубоких вен нижних конечностей отрицательные у пациентов, у которых результаты перфузионного сканирования легких недиагностические или результаты КТАЛА недиагностические или отрицательные; и (3) в амбулаторных условиях уровни D-димера нормальные в комбинации с низкой клинической вероятностью развития ТЭЛА.





**Рис. 7.** Ангиограмма легочной артерии с тромбом, который визуализируется в левой нижней доле.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с подозрением на ТЭЛА нужно начинать как поддерживающее. Им назначают кислород, проводят внутривенную гидратацию жидкостью или заменителями плазмы, чтобы сохранить адекватную преднагрузку правого желудочка, и, при необходимости, анальгезию. Опиаты, в частности морфин, нужно использовать с осторожностью, поскольку они имеют склонность вызывать гипотензию. Если для поддержания адекватного системного артериального давления необходима инотропная терапия, наиболее эффективным препаратом считается норадренилин. Поскольку обширная окклюзия русла легочной артерии приводит к ограничению кровотока, давление в легочной артерии может оставаться обманчиво нормальным даже в случаях массивной тромбоземболии. Поэтому более полезным гемодинамическим индексом для контроля состояния пациента является оценка центрального венозного давления или давления в правом предсердии (как суррогатного показателя функции правого желудочка).

## ГЕПАРИН

При подозрении на острую ВТЭ лечение гепарином начинают параллельно с проведением диагностических исследований. Благодаря своей безопасности, легкости назначения и предсказуемым характеристикам ответа НМГ практически заменили нефракционированный гепарин как основу лечения острой ВТЭ. Эти препараты назначаются подкожно один или два раза в день. При этом они обладают предсказуемыми характеристиками ответа. Таким образом, рутинный мониторинг их активности не требуется. Это облегчает начальное лечение отдельных стабильных пациентов с ТГВ и ТЭЛА в амбулаторных условиях, что существенно удешевляет лечение (48, 49). В отдельных метаанализах (50, 51) показано, что лечение НМГ ассоциируется с меньшим количеством эпизодов кровотечений или рецидива тромбоземболии по сравнению с внутривенным гепарином. Принципиальным преимуществом нефракционированного гепарина является его короткий период полужизни, что

в случае необходимости позволяет провести быструю нейтрализацию его эффектов. Когда необходима терапия стандартным гепарином, коррекция доз выполняется в соответствии с активированным частичным тромбопластиновым временем. Точное определение активности НМГ возможно при измерении уровней фактора анти-Ха; это может требоваться при беременности и при выраженном ожирении. Обычная практика состоит в продолжении терапии гепарином или НМГ на протяжении 5–7 дней, хотя в случаях массивной ТЭЛА или обширного илеофemorального ТГВ некоторые эксперты предлагают проводить более продолжительный курс терапии.

### **Пероральные антикоагулянты**

В большинстве случаев терапию пероральными антикоагулянтами можно начать вместе с гепарином или НМГ. «Краеугольным камнем» хронической терапии ВТЭ является варфарин, который действует путем ингибирования факторов свертывания, зависящих от витамина К. При таком лечении риск рецидива ВТЭ снижается приблизительно на 90%. Доза варфарина титруется с помощью международного нормализованного соотношения (МНС). Целевой уровень этого соотношения составляет 2,5, с диапазоном колебаний от 2,0 до 3,0. При лечении варфарином необходимо проводить тщательный мониторинг МНС, поскольку многие препараты и сопутствующие медицинские состояния влияют на метаболизм варфарина. Варфарин имеет тератогенные побочные эффекты, и поэтому противопоказан при беременности. Оптимальная продолжительность терапии оральным антикоагулянтом является предметом дискуссий. В случаях, когда идентифицирован транзитный фактор риска (например хирургическое вмешательство), обычно рекомендуют проводить лечение на протяжении 3 месяцев. В то же время, имеются доказательства в поддержку прекращения терапии через 6 недель, учитывая чрезвычайно низкую частоту рецидивов ВТЭ в этой когорте пациентов (52). И, наоборот, в нескольких исследованиях показано, что в случае идиопатической ВТЭ прекращение терапии варфарином после 6 месяцев ассоциировалось с абсолютным риском рецидива 5–10% в последующие 12 месяцев (53). Имеющийся сегодня консенсус свидетельствует в поддержку антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов, а также у пациентов с доказанными повторными тромбозами на протяжении длительного времени (пожизненно), хотя такой стратегии лечения препятствует увеличение частоты развития серьезных кровотечений. И, наоборот, у пациентов с изолированным тромбозом глубоких икроножных вен, очевидно, можно безопасно отменить антикоагулянтную терапию при условии, что повторное ультразвуковое исследование не выявляет проксимального распространения тромба. Тем не менее, такой подход остается несколько спорным, поскольку повторные ультразвуковые исследования трудозатратны, а во многих программах предполагается эмпирическое лечение, по крайней мере, в течение 6 недель.

### **Новые антикоагулянты**

Появляются данные об использовании новых антикоагулянтных препаратов, направленных на специфические точки в коагуляционном каскаде. Первым представителем нового класса препаратов является фондапаринукс — пентасахарид со специфическим действием против фактора Ха. Его длительный период полужизни позволяет выполнять подкожное введение один раз в день. Этот препарат намного реже ассоциируется с тромбоцитопенией, чем нефракционированный гепарин либо НМГ. Фондапаринукс был одобрен FDA для профилактики ТГВ у пациентов, которым выполняется хирургическое вмешательство на колене или бедре. Для этого препа-



**Рис. 8.** Исследования при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии. ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОГК — органы грудной клетки; V/Q — вентиляция/перфузия; КТЛА — компьютерно-томографическая ангиография легочной артерии.

рата была показана более высокая эффективность, по сравнению с НМГ (54). Исследования подтвердили, что при начальном лечении пациентов с ТГВ и гемодинамически стабильной ТЭЛА фондапаринукс, по крайней мере, эффективен и безопасен в такой же степени, как и стандартный гепарин (55).

В исследованиях III фазы была подтверждена эффективность и безопасность ксимелагатрана, прямого ингибитора тромбина, для профилактики тромбоэмболий в условиях ортопедических хирургических вмешательств (32). Ксимелагатран проявляет свою активность при пероральном приеме 2 раза в день фиксированных доз и является хорошей альтернативой варфарину, поскольку при его применении не требуется рутинный мониторинг. В настоящее время проходят большие исследования, в которых оценивается его эффективность в профилактике и лечении ВТЭ.

### ТРОМБОЛИЗИС

Хотя критерии для использования тромболитических препаратов при ТЭЛА не так хорошо изучены, как при остром ИМ, была установлена их эффективность при массивной ТЭЛА, вызывающей гемодинамическую нестабильность (56). В недавно

опубликованном плацебо-контролируемом исследовании сообщалось об улучшении клинических исходов при острой субмассивной ТЭЛА, которую лечили альтеплазой (рекомбинантный активатор тканевого плазминогена) в комбинации с гепарином (57). Субмассивная ТЭЛА определялась как дисфункция правого желудочка или легочная артериальная гипертензия, но без системной гипотензии или шока. В этом исследовании терапия альтеплазой ассоциировалась с меньшим количеством эпизодов клинического ухудшения, требующего ургентного вмешательства (например тромбэктомии, применения инотропов), хотя не было получено доказательств преимуществ выживания. Тромболитики могут также снижать частоту развития посттромботического синдрома при массивном илеофemorальном тромбозе. В целом сообщается о риске развития внутримозгового кровоизлияния в связи с тромболитиком на уровне 1–3%. Использование урокиназы и стрептокиназы также оценивалось как метод тромболитика при ВТЭ, однако альтеплаза остается единственным препаратом, одобренным FDA для этого показания.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Когда тромболитик абсолютно противопоказан у гемодинамически нестабильного пациента, можно попытаться выполнить физическое разрушение тромба методом катетерной фрагментации с использованием струй физиологического раствора и/или путем аспирации тромба под флюороскопическим контролем. Такие подходы требуют очень большого опыта, сопровождаются высокими показателями смертности и редко доступны. Альтернативным подходом является хирургическая эмболектомия. Она может выполняться в центрах, имеющих достаточный опыт проведения таких операций. При тщательном отборе пациентов эта операция может спасти жизнь пациенту, она ассоциируется с отличными показателями выживания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rich S. Executive summary of the World Symposium on PPH. Available at [www.who.int/ncd/cvd/pph.html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html). Accessed Dec. 2003.
- Rich S, et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307–1311.
- Hinderliter AL, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997;95:1479–1486.
- Miyamoto S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
- Nagaya N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
- Fedullo P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
- Weitzenblum E, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345–349.
- Kessler R, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9:787–794.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
- Rubens C, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562–1569.
- Channick R, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:262–263.
- Rubin L, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
- Barst RJ, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
- Badesch D, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for pulmonary hypertension secondary to the scleroderma spectrum of diseases. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
- Robbins I, et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000;117:14–18.
- McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
- Conte JV, et al. Continuous intravenous prostacyclin as a bridge to lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679–685.
- Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000;284:3160–8.
- Olschewski H, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–824.
- Simonneau G, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.

21. Ghotrani H, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141
22. Stiebelhner L, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-1295.
23. Nocturnal Oxygen Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398
24. Timms R, Khaja F, Williams GE. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29-36.
25. Fuster V, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
26. Mathur P, et al. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. *Ann Intern Med* 1981;95:283-288.
27. Nootens M, et al. Neurohumoral activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamics and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1581-1585.
28. Rich S, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792.
29. Charman S, et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:226-232.
30. Sardoval J, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304.
31. Huisman M, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;95:498-502.
32. Francis C, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703-1712.
33. Horlander K, Mannino D, Leeper K. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163:1711-1717.
34. Dalen J, Alpert J. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-270.
35. Stein P, Henry J. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-981.
36. Wood K. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
37. Lee A, Levine M. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:Suppl 1:117-121.
38. Bloemenkamp K, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-1596.
39. Samama M, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis In Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
40. Imperiale T, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent VTE following total hip replacement. *JAMA* 1994;271:1780-1785.
41. Eikelboom J, Quinlan D, Douketis J. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
42. Offer P, et al. The role of temporary inferior vena cava filters in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 2003;138:591-594.
43. Fraser D, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
44. Elliott C, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism results from the international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest* 2000;118:33-38.
45. PIOPED. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759.
46. Rathbun S, Raskob G, Whitsett T. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:227-232.
47. Musset D, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914-1920.
48. Segal J, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med Sci* 2003;115:298-308.
49. Spyropoulos A, et al. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002;122:108-114.
50. Gould M, et al. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
51. Mismetti P, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb Haemostasis* 2000;83:14-19.
52. Schulman S, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
53. van Dongen C, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-1293.
54. Bauer K, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-1310.
55. Buller H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
56. Dalen J, Alpert J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? is it safe? when is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-2556.
57. Konstantinides S, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with massive pulmonary. *N Engl J Med* 2002;347:1143-1150.
58. D'Alonzo G, Bower J. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:170-172.
59. D'Alonzo G, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
60. Gaine S, Rubin L. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:9124.
61. Hyers T. Venous thromboembolism: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
62. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):S5-12S.
63. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
64. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-1798.

### РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Rubin L.J., Rich S., eds. Primary Pulmonary Hypertension. Lung Biology in Health and Disease vol 99. Marcel Dekker, New York, 1997.
- D'Alonzo G., Bower J., et al. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:170-172.
- Dalen J., Alpert J. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-270
- Fedullo P., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-1472.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭ — венозная тромбоэмболия
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
- ИМ — инфаркт миокарда
- КТАЛА — компьютерно-томографическая ангиография легочной артерии
- КТ — компьютерная томография
- ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
- МНС — международное нормализованное соотношение
- МНП — мозговой натрийуретический пептид
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НМГ — низкомолекулярный гепарин
- ОГК — органы грудной клетки
- ПЛГ — первичная легочная гипертензия
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
- ТГВ — тромбоз глубоких вен
- ХОЗЛ — хроническое обструктивное заболевание легких
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- NYHA — New York Heart Association; Нью-Йоркская ассоциация сердца
- PCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- PIOPED — The Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis;  
Проспективное исследование диагноза тромбоэмболии легочной артерии
- FDA — Food and Drug Administration; Администрация продуктов и лекарств США

*Eric M. Isselbacher, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Аорта, являющаяся крупнейшей артерией в организме, получает кровь из левого желудочка и распределяет ее дистально в разветвляющиеся от нее артерии. Хотя это единый целостный сосуд, ее сегменты анатомически отличаются. Аорта начинается в переднем средостении над аортальным клапаном в виде ее восходящего отдела. Наиболее проксимальная часть восходящей аорты называется корнем аорты. Восходящая аорта переходит в верхнем средостении в дугу аорты, от которой отходят плечеголовые артерии. За дугой аорты следует нисходящий отдел грудной аорты, курсирующий в заднем средостении до уровня диафрагмы. Далее аорта уже становится брюшной, и последняя дистально раздваивается на общие подвздошные артерии.

### **АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ**

Аневризмы аорты, определяемые как патологическая дилатация аорты, являются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний аорты. Аневризмы могут возникать в любой части аорты, но встречаются намного чаще в брюшной, по сравнению с грудной, аортой. Аневризмы брюшной аорты имеют распространенность, по крайней мере, 3% в популяции людей в возрасте свыше 50 лет (1). Точные показатели распространенности варьируют в зависимости от возраста и степени риска у изучаемой популяции. У мужчин аневризмы регистрируют в 5–10 раз чаще, чем у женщин. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекается инфраренальный сегмент аорты. Среди аневризм грудной аорты наиболее распространенными являются аневризмы восходящей аорты. Если аневризмы возникают в нисходящем отделе грудной аорты, они часто распространяются дистально и появляются также в брюшной аорте, приводя к образованию *торакоабдоминальной* аневризмы аорты.

### **Этиология**

Атеросклероз уже давно признан основной причиной, приводящей к образованию аневризм брюшной аорты. Механизм, посредством которого атеросклероз способствует образованию аневризм, четко не известен. Предполагают, что атеросклеротическое утолщение интимы аорты уменьшает диффузию кислорода и питательных веществ из просвета аорты к меди. Это, в свою очередь, вызывает дегенерацию эластических элементов меди и ослабление стенки аорты (2). Более недавние исследования позволяют предполагать, что воспаление в пределах стенки аорты может приводить к деградации внеклеточного матрикса и, таким образом, также способствует возникновению аневризм брюшной аорты (3). С началом дилатации аорты увеличивается напряжение стенки, и это способствует дальнейшей

экспансии аневризмы. Имеется также генетическая предрасположенность к возникновению аневризм брюшной аорты. Этим заболеванием поражены от 13 до 32% родственников первого колена пациентов с аневризмами брюшной аорты, по сравнению с 2–5% в общей популяции.

Атеросклероз является распространенной причиной аневризм нисходящего отдела грудной аорты. А наиболее важной причиной аневризм восходящего отдела грудной аорты является *кистозный некроз или дегенерация меди*. Гистологически этот процесс проявляется как некроз гладкомышечных клеток и дегенерация эластических слоев в пределах меди. Кистозный некроз меди регистрируют практически у всех пациентов с синдромом Марфана, что определяет эту группу пациентов в категорию очень высокого риска образования аневризм аорты в относительно молодом возрасте. Среди категорий пациентов, не имеющих очевидных признаков заболевания соединительной ткани, аневризмы восходящего отдела грудной аорты часто встречаются у лиц с двухстворчатым аортальным клапаном, а также при наличии семейного анамнеза подобных аневризм (например, синдрома семейной аневризмы грудной аорты). Кроме этого, распространенным фактором риска является продолжительный анамнез гипертензии. Ранее частой причиной аневризм грудной аорты был сифилис, но сегодня это встречается редко. Менее распространенные причины аневризм грудной аорты включают артериит больших сосудов (аортит), травму аорты и расслоение аорты. Часто аневризмы грудной аорты являются идиопатическими.

### ***Клинические проявления***

Преобладающее большинство пациентов с аневризмами брюшной и грудной аорты — бессимптомные, и аневризмы обнаруживают случайно при рутинном физикальном обследовании или визуализационном исследовании. Когда у пациентов с аневризмами брюшной аорты возникают симптомы, наиболее частой жалобой является боль в гипогастрии или нижнем отделе спины. Характер боли в типичных случаях стабильно сверлящий (досаждающий), и она может продолжаться в течение нескольких часов или дней. Новая или ухудшающаяся боль может быть предвестником экспансии аневризмы или приближающегося разрыва. Разрыв аневризмы брюшной аорты часто сопровождается триадой боли, гипотензии и наличия в животе пульсирующего образования. Пациенты с аневризмами грудной аорты могут испытывать боль в грудной клетке или спине вследствие экспансии аневризмы или компрессии соседних структур. Аневризмы восходящей аорты часто вызывают аортальную недостаточность (вследствие дилатации корня аорты), поэтому пациенты могут обращаться за помощью по поводу застойной сердечной недостаточности; иногда у них выявляется диастолический шум.

### ***Диагностика***

При физикальном исследовании иногда удается пальпировать аневризмы брюшной аорты, однако телосложение пациента может препятствовать выявлению при пальпации даже больших аневризм (4). В типичных случаях размер аневризм брюшной аорты сложно оценить точно с помощью лишь физикального исследования. Из-за соседних структур аневризмы при пальпации воспринимаются большими, чем на самом деле. С другой стороны, аневризмы грудной аорты вовсе невозможно пальпировать при физикальном исследовании.

Окончательный диагноз аневризмы аорты устанавливается при радиологическом исследовании. Выявить аневризмы брюшной аорты и оценить их размер можно



с помощью абдоминальной ультрасонографии либо компьютерной томографии (КТ). Чрезвычайно чувствительный метод — ультрасонография. Это наиболее практичный подход для скрининга относительно аневризм брюшной аорты. Хотя массовый скрининг популяции еще не стал общепринятым, скрининг с помощью ультразвука обычно рекомендуют пациентам из группы риска относительно возникновения аневризм аорты (5). КТ — еще более точный метод, который позволяет оценить размер аневризм с точностью  $\pm 2$  мм. Поэтому КТ отдают предпочтение при наблюдении за ростом аневризм с течением времени (рис. 1).

Аневризмы грудной аорты часто обнаруживают при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК). Они обычно вызывают расширение силуэта средостения, увеличение выпуклости аорты или смещение трахеи от срединной линии. КТ является ценным методом выявления и определения размера аневризм грудной аорты, а также наблюдения за их ростом с течением времени. Трансторакальная эхокардиография, с помощью которой обычно удается хорошо визуализировать корень аорты и восходящую аорту, полезна для скрининга пациентов с синдромом Марфана, поскольку они имеют особенно высокий риск образования аневризм указанной локализации.

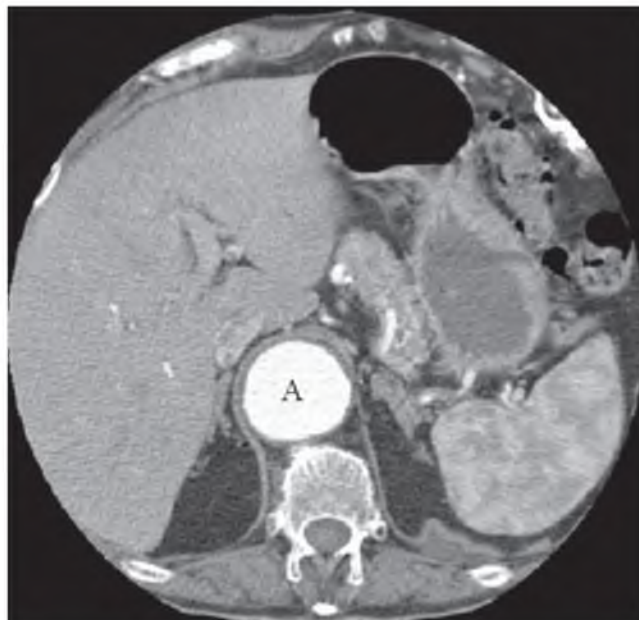
### **Прогноз**

Для большинства аневризм характерна экспансия с течением времени. С увеличением аневризмы повышается и скорость нарастания ее размера. Наиболее опасным осложнением, ассоциирующимся с аневризмой аорты в любой локализации, является ее разрыв. Риск разрыва повышается с увеличением размера аневризмы, поскольку в соответствии с законом Лапласа (напряжение стенки пропорционально продукту давления и радиуса) с увеличением диаметра аорты повышается напряжение ее стенки. Аневризмы брюшной аорты размером менее 4,0 см имеют ежегодный риск разрыва лишь 0,3%, при размере от 4,0 до 4,9 см ежегодный риск разрыва составляет 1,5%, а при размере от 5,0 до 5,9 см — 6,5% (6). При аневризмах размером 6,0 см и более риск разрыва резко возрастает, хотя точный риск оценить сложно. Общая смертность от разрыва аневризмы брюшной аорты составляет 80%. Смертность остается на уровне 50% даже у тех пациентов, которых удалось госпитализировать. Аневризмы грудной аорты размером менее 5,0 см в типичных случаях увеличиваются медленно и разрываются редко. Скорость их экспансии и риск разрыва существенно увеличиваются, когда аневризмы достигают размера 6,0 см и более. Разрыв аневризм грудной аорты сопровождается ранней смертностью около 76% (через 24 ч) (7).

### **Лечение**

Пациенты, у которых аневризмы не имеют существенного риска разрыва, должны получать лишь медикаментозное лечение. Целью консервативного лечения является снижение скорости экспансии аневризмы и риска будущего разрыва. Использование  $\beta$ -блокаторов является ключевым моментом такого подхода, но часто требуются дополнительные антигипертензивные средства. За аневризмами как грудной, так и брюшной аорты нужно внимательно следить с помощью серийных визуализационных исследований (в частности КТ), чтобы выявить прогрессирующее их увеличение, которое может указывать на необходимость хирургического лечения.

Размер аневризм аорты является основным индикатором необходимости применения хирургического лечения. Пациенты с аневризмами брюшной аорты размером более 5–5,5 см должны направляться на хирургическое лечение, если к операции не имеется противопоказаний, а аневризмы размером более 4,0 см должны повтор-



**Рис. 1.** Усиленное контрастом КТ-изображение живота, с признаками супраренальной аневризмы брюшной аорты размером  $5,1 \times 5,6$  см (А).

но оцениваться каждые 6–12 месяцев. Пациентам с аневризмами восходящего отдела грудной аорты размером более 5,5 см показано хирургическое лечение. В то же время пациенты с синдромом Марфана должны направляться на хирургическое лечение в тех случаях, когда размер аневризмы составляет  $\geq 5,0$  см, а пациенты с аневризмами нисходящего отдела — когда размер аневризмы составляет  $\geq 6,0$  см.

Хирургическое лечение состоит в резекции аневризматического участка аорты и вшивания синтетического протеза сосуда. Когда аневризмы вовлекают сегменты аорты, от которых отходят артерии, эти ветки необходимо реимплантировать в протез. Аналогично, когда при операции по поводу аневризмы восходящего отдела грудной аорты необходимо заменить дилатированный корень аорты сосудистым протезом, в протез нужно реимплантировать коронарные артерии.

Менее инвазивным альтернативным подходом для коррекции многих аневризм брюшной аорты и некоторых аневризм нисходящего отдела грудной аорты является установление эндоваскулярного стента внутрь аневризмы с помощью катетера, при этом используется чрескожный подход. Стент состоит из протезной трубки, способной спадаться. Его вводят с помощью катетера (обычно через бедренную артерию), продвигают транслюминально к месту аневризмы под флюороскопическим контролем, а после этого фиксируют в проксимальном и дистальном концах аневризмы с помощью раздвижной системы фиксации стента. После установления стент играет роль мостика через область аневризмы. Таким образом, ее исключают из кровообращения, и аортальный кровоток проходит дистально через протез-стент. Однако лишь у 30–60% пациентов с аневризмами брюшной аорты и еще меньшего числа пациентов с аневризмами нисходящего отдела грудной аорты анатомия аневризмы подходит для эндоваскулярной коррекции. Частота успешной имплантации стента довольно высокая. В некоторых случаях имеется остаточный кровоток в мешок аневризмы вследствие неспособности полностью исключить аневризму из аорталь-

ного кровотока. Кроме того, отдаленные результаты эндоваскулярной коррекции по сравнению с обычным хирургическим протезированием аорты еще не установлены. Поэтому в настоящее время использование стентов для эндоваскулярной коррекции аневризм брюшной аорты обычно ограничено подгруппой более пожилых пациентов или пациентов с высокой степенью риска операции.

## **РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ**

Расслоение аорты встречается намного реже, чем аневризмы аорты. Однако это угрожающее жизни состояние с показателями ранней смертности, достигающими 1–2% в час. Своевременное проведение ранней диагностики и лечения позволяет существенно улучшить показатели выживания. Процесс расслоения аорты начинается с надрыва аортальной интимы. В результате происходит экспозиция патологически измененной меди к системному давлению крови в просвете аорты. Давление, оказываемое аортальным кровотоком в систолу, может продольно разъединить медию на два слоя, вследствие чего образуется наполненный кровью ложный просвет в пределах стенки аорты, распространяющийся дистально (или иногда ретроградно) на различное расстояние. Результатом этого является наличие как истинного, так и ложного просветов, разделенных лоскутом интимы.

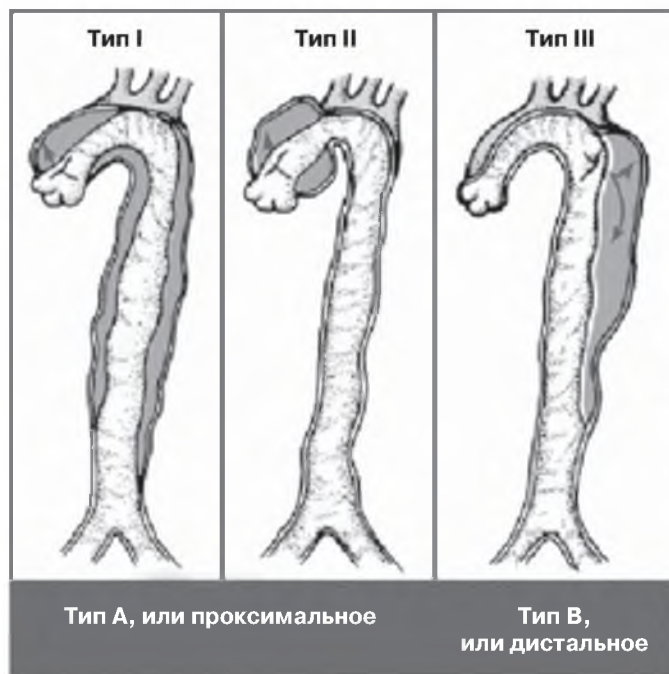
Расслоения аорты классифицируются в соответствии с локализацией, базируясь на одной из нескольких систем, представленных на рисунке 2. Две третьих случаев расслоения аорты соответствуют типу А, а остальные — типу В. Цель схем классификации — отличить расслоения, вовлекающие восходящую аорту, от расслоений, не вовлекающих ее. Вовлечение в процесс восходящей аорты несет с собой высокий риск раннего разрыва аорты и смерти от тампонады сердца, тогда как расслоения, не вовлекающие восходящую аорту, связаны с намного меньшей степенью риска. Поэтому прогноз и ведение пациента отличаются в зависимости от степени вовлечения аорты.

### **Этиология**

Наиболее распространенным фактором, предрасполагающим к расслоению аорты, является заболевание аортальной меди, при котором происходит дегенерация коллагена и эластина меди. Пациенты с синдромом Марфана имеют классическую кистозную дегенерацию меди и, соответственно, особенно высокий риск расслоения аорты в относительно молодом возрасте. Пик частоты расслоения аорты у пациентов, не имеющих синдрома Марфана, приходится на шестое и седьмое десятилетия жизни, причем мужчины поражаются в два раза чаще, чем женщины (8). В подавляющем большинстве случаев в анамнезе имеется гипертензия. Менее распространенный фактор риска — двухстворчатый аортальный клапан. Ятрогенная травма вследствие процедур катетеризации или кардиохирургического вмешательства также может вызвать расслоение аорты.

### **Клинические проявления**

Наиболее распространенным симптомом у пациентов с расслоением аорты является сильная боль, возникающая в 80% случаев (8). Боль в типичных случаях локализуется за грудиной или между лопатками. Она может также появляться в шее или горле, в нижнем отделе спины, в животе или нижних конечностях, в зависимости от локализации расслоения аорты. Боль может мигрировать, если расслоение распространяется в дистальном направлении. Часто боль имеет внезапное начало



**Рис. 2.** Системы классификации расслоения аорты. (Из источника 18. Copyright 1998; с разрешения от Elsevier.)

и наибольшую интенсивность в начале расслоения. Обычно боль описывают как «острую», «кинжальную» либо «раздирающую», «разрывающую» (8). С другой стороны, описание боли иногда может быть относительно неспецифическим. Менее типичные проявления расслоения включают застойную сердечную недостаточность (вследствие острой аортальной недостаточности), синкопе, инсульт или мезентериальную ишемию.

При обращении пациентов за помощью частой находкой является гипертензия, особенно в большинстве случаев расслоения аорты типа В. Также может возникать гипотензия, особенно у пациентов с расслоением типа А. Она может свидетельствовать о наличии разрыва в перикард (с образованием тампонады сердца) или тяжелой аортальной недостаточности. Важно выявлять наличие *псевдогипотензии*, при которой регистрируют ложно низкие показатели артериального давления вследствие вовлечения в процесс расслоения подключичной артерии с соответствующей стороны. Если в процесс расслоения вовлекаются подключичные, сонные или бедренные артерии, при физикальном исследовании часто наблюдают дефицит пульса. У половины пациентов с расслоением типа А возникает острая аортальная недостаточность. Хотя наличие застойной сердечной недостаточности или расширенного пульсового давления должно заставить врача заподозрить острую аортальную недостаточность, выслушать диастолический шум при аускультации зачастую довольно сложно.

Вовлечение в процесс расслоения артерий, отходящих от аорты, может обусловить возникновение самых разнообразных сосудистых осложнений. Перекрытие устья коронарной артерии, чаще правой, может вызвать ишемию миокарда или острый инфаркт. Вовлечение плечеголового ствола или левой общей сонной артерии приводит к инсульту или коме. Если расслоение распространяется на брюшную аорту,

оно может нарушить кровоток к одной или двум почечным артериям, вызывая острую почечную недостаточность с усугублением гипертензии. Еще одним последствием является мезентериальная ишемия, которая проявляется болью в животе. И, наконец, обширное расслоение может поразить одну из общих подвздошных артерий, вызывая дефицит пульса на бедренной артерии или ишемию нижней конечности.

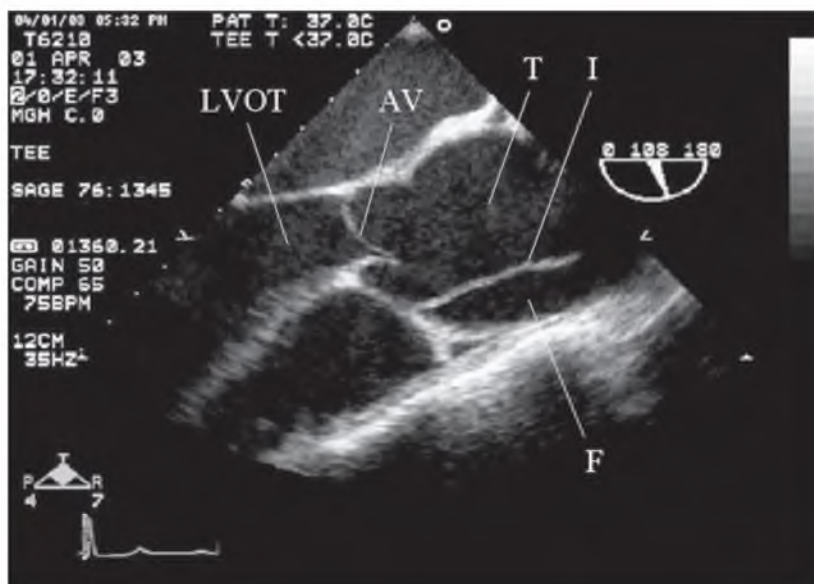
Находки на рентгенографии ОГК в типичных случаях неспецифичные и редко позволяют установить диагноз. В 62% случаев определяется увеличенный силуэт средостения (8). Зачастую эта находка заставляет впервые заподозрить расслоение аорты у пациентов с болью в грудной клетке. Небольшой выпот в левую плевральную полость (экссудат, вызванный воспаленной стенкой аорты) часто наблюдают в случаях, когда в процесс вовлекается нисходящий отдел грудной аорты. Нужно подчеркнуть, что нормальная рентгенограмма ОГК ни в коем случае не исключает диагноза расслоения аорты, поскольку в 12% случаев изменения рентгенограммы не выявляются (8).

### **Диагностика**

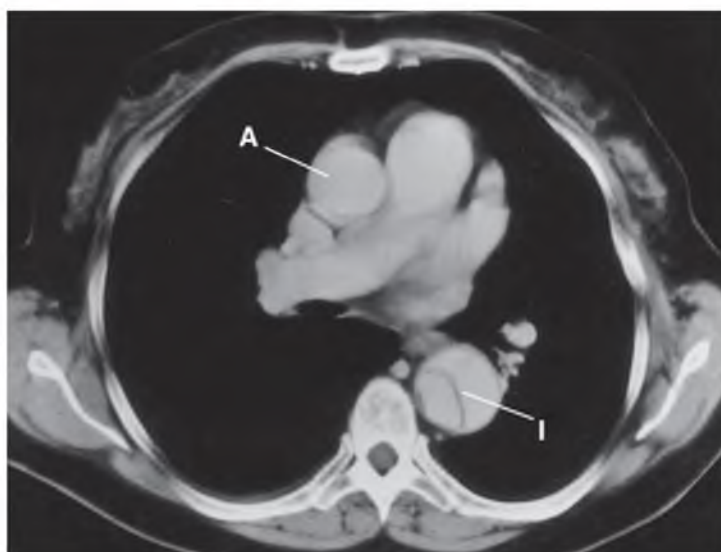
Когда рассматривается возможность расслоения аорты, важно, чтобы врач с помощью соответствующего визуализационного исследования быстро подтвердил или исключил диагноз. Наличие расслоения аорты можно точно диагностировать с помощью КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) и аортографии. В специализированных центрах при наличии серьезного подозрения на расслоение аорты исследованием выбора зачастую является трансэзофагеальная эхокардиография (рис. 3). Это исследование представляет достаточно деталей, чтобы в случае необходимости хирург перевел пациента непосредственно в операционную комнату для корригирующей операции (1). Если клиническое подозрение не очень сильное и целью является «исключение» расслоения аорты, обычно предпочтительным методом визуализации является усиленная контрастом КТ (рис. 4), поскольку данное исследование полностью неинвазивное. В общих госпиталях, где ТЭЭ не всегда сразу доступна, во всех случаях должна выполняться усиленная контрастом КТ. При положительном результате КТ пациент должен быть быстро переведен в специализированный центр для окончательного лечения. Если подозревается клинически значимое вовлечение артерии, отходящей от аорты, для адекватного определения анатомии артерии может быть необходимой аортография (1). Однако КТ-ангиограмма адекватного качества может представлять те же анатомические детали.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Цель медикаментозного лечения — остановить дальнейшее прогрессирование расслоения аорты и снизить риск ее разрыва. При подозрении на расслоение аорты нужно безотлагательно назначить медикаментозное лечение. После этого следует проводить визуализационные исследования, а не ожидать подтверждения диагноза. Первичная цель терапии — снизить систолический напор крови, выбрасываемой сердцем в просвет аорты, через снижение параметра  $dP/dt$ . Вторичная цель — снижение систолического артериального давления до 100–120 мм рт. ст. или до самого низкого уровня, позволяющего поддерживать перфузию мозга, сердца и почек. Бета-блокаторы являются средствами первой линии для достижения этой цели. Необходимо назначать внутривенно такие препараты, как пропранолол, метопролол или эсмолол (ультракороткого действия). При расслоении аорты особенно полезным может быть внутривенное применение лабеталола, действующего как  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокатор.



**Рис. 3.** Изображение, полученное при трансэзофагеальной эхокардиографии восходящей аорты по длинной оси у пациента с расслоением аорты типа А. Выносящий тракт левого желудочка (LVOT) и аортальный клапан (AV) находятся слева, а восходящая аорта простирается вправо. Внутри аорты визуализируется лоскут интимы (I), начинающийся на уровне синотубулярного соединения. Лоскут интимы разделяет истинный (Т) и ложный (F) просветы.



**Рис. 4.** Усиленное контрастом КТ изображение, выполненное через грудную клетку, демонстрирующее лоскут интимы (I), разделяющий два просвета нисходящей грудной аорты при расслоении аорты типа В. Обратите внимание, что в восходящей аорте нет признаков наличия расслаивающего лоскута (А).

Этот препарат снижает показатель  $dP/dt$  и артериальное давление. И, наконец, после начала лечения  $\beta$ -блокатором для более точного и прогнозируемого контроля гипертензии можно добавить нитропруссид внутривенно.

Как только пациент поступает в стационар с подозрением на расслоение аорты, врач обязательно должен документировать, на какой руке определяется более высокое артериальное давление, после чего для последующего гемодинамического мониторинга используют лишь эту руку. Более того, если выявляется значимая гипотензия, нужно тщательно исключить возможность *псевдогипотензии*. В случаях, когда истинная гипотензия возникает вследствие гемоперикарда и тампонады сердца, нужно назначить внутривенную инфузию жидкости и без промедления направить пациента в операционную, поскольку в этой ситуации показатели ранней смертности чрезвычайно высоки. В таких случаях перикардиоцентез можно выполнять лишь в крайнем случае, поскольку эта процедура может спровоцировать гемодинамический коллапс и смерть (9).

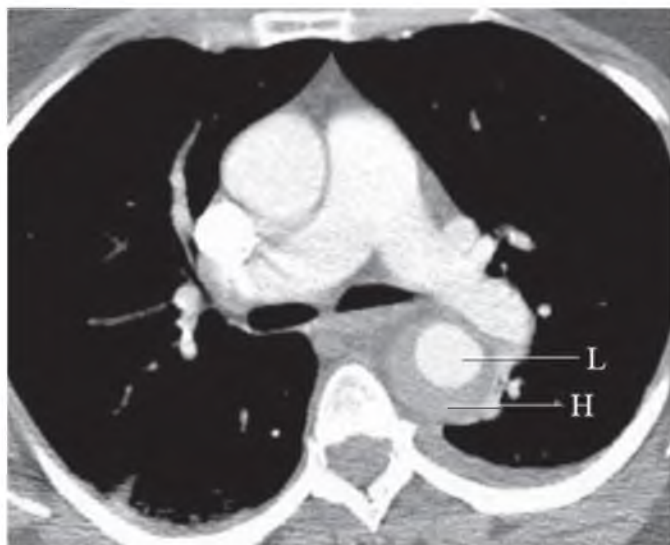
После подтверждения диагноза расслоения аорты врач должен выбрать между медикаментозным и хирургическим лечением. В любом случае, когда острое расслоение вовлекает восходящую аорту, показано хирургическое вмешательство. Оно позволяет свести к минимуму риск таких угрожающих жизни осложнений, как разрыв, тампонада сердца или тяжелая аортальная недостаточность. И наоборот, если расслоение ограничено нисходящей аортой, прогноз при медикаментозном лечении и при хирургической реконструкции не отличается (10). Тем не менее, если тип В расслоения ассоциируется с серьезным осложнением, например органной ишемией, показано хирургическое вмешательство. В течение последнего десятилетия отмечен прогресс эндоваскулярных методик, которые могут использоваться в некоторых случаях для нехирургического лечения острых сосудистых осложнений расслоения аорты.

### **Прогноз**

Независимо от медикаментозного или хирургического лечения, пациенты с острым расслоением аорты, пережившие первичную госпитализацию, после этого обычно чувствуют себя неплохо. Потенциальные поздние осложнения включают формирование аневризмы (и возможный ее разрыв), повторное расслоение и аортальную недостаточность. Препараты, позволяющие снизить показатель  $dP/dt$  и контролировать гипертензию, существенно снижают частоту таких поздних осложнений, поэтому их применение должно быть пожизненным (11). Средствами выбора в этой ситуации являются  $\beta$ -блокаторы. Однако для достижения целевого уровня систолического артериального давления ниже 130 мм рт. ст. обычно требуются дополнительные препараты. Уровень риска осложнений самый высокий в первые два года после расслоения аорты. Прогрессирующая экспансия аневризмы в типичных случаях происходит без симптомов, поэтому за пациентами нужно тщательно наблюдать с помощью серийной визуализации аорты. С этой целью можно использовать КТ, МРТ или ТЭЭ, хотя большинство врачей предпочитают КТ. Перед выпиской из стационара всем пациентам нужно выполнить исходное визуализационное исследование. После этого повторные исследования проводят вначале с 6-месячными интервалами, а потом ежегодно, при условии, что анатомия аорты стабильная.

### **Интрамуральная гематома аорты**

Интрамуральную гематому аорты лучше всего определить как атипичную форму классического расслоения аорты. Ее этиология полностью не изучена. Вероятно, ге-



**Рис. 5.** Интрамуральная гематома аорты. Усиленное контрастом КТ изображение, выполненное через грудную клетку, демонстрирует полулунное утолщение стенки аорты, соответствующее диагнозу интрамуральной гематомы (Н). Обратите внимание на то, что внутри просвета (L) не имеется лоскута интимы, и контраст совсем не попадает в область гематомы. Также имеется небольшой плевральный выпот слева.

матомы возникает, когда происходит разрыв *vasa vasorum* в пределах медиы аорты, в результате чего возникает ограниченное кровоизлияние в стенке аорты. Эта гематома может распространяться вдоль стенки аорты на различное расстояние. Поскольку слой интимы остается интактным, гематома не сообщается с просветом аорты. Хотя интрамуральная гематома аорты клинически не отличима от расслоения аорты, на поперечных изображениях аорты гематома выглядит как полулунное утолщение вокруг стенки аорты (рис. 5), а не как истинный и ложный просветы, разделенные лоскутом интимы. Важно отметить, что наличие интрамуральной гематомы может остаться незамеченным при аортографии. Прогноз и лечение интрамуральной гематомы практически не отличаются от классического расслоения аорты (12).

### АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ

Артериит Такаясу является хроническим воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, вовлекающим аорту и ее ветки. Он в типичных случаях поражает молодых женщин. Средний возраст пациентов составляет 29 лет, у женщин в 8 раз чаще, чем у мужчин (13). Это заболевание чаще выявляется в Азии и Африке, чем в Европе или Северной Америке. В типичных случаях оно имеет две стадии. Первая — ранняя стадия, при которой имеется активное воспаление, вовлекающее аорту и ее ветки. После этого изменения прогрессируют с различной скоростью к более поздней склеротической стадии, при которой происходят гиперплазия интимы, дегенерация медиы и облитерирующие изменения аорты и пораженных артерий. В результате в большинстве пораженных участков артерий возникают стенозы, а также могут появляться аневризмы. Чаще всего поражаются дуга аорты и плечеголовые артерии, но нередко в процесс может вовлекаться и брюшная аорта. Иногда поражается легочная артерия. Заболевание имеет диффузный характер или же фрагментарный, когда пораженные участки разделены участками нормальной аорты.



### **Клинические проявления**

У большинства пациентов заболевание исходно проявляется симптомами системного воспалительного процесса, такими как лихорадка, ночная потливость, артралгия и потеря веса. Однако между началом симптомов и моментом установления диагноза часто проходит период в несколько месяцев или даже лет. Действительно, на момент установления диагноза 90% пациентов уже входят в склеротическую фазу и страдают от симптомов сосудистой недостаточности. В типичных случаях это боль в верхних (или реже нижних) конечностях (14). Зачастую в верхних конечностях отсутствует пульс и определяется сниженное артериальное давление, а над пораженными артериями при аускультации выявляются шумы. Вследствие вовлечения в патологический процесс почечных артерий более чем у половины пациентов возникает выраженная гипертензия. Однако вследствие ослабления пульса на руках гипертензию иногда сложно диагностировать. Вследствие вовлечения в процесс проксимального отдела аорты может возникать аортальная недостаточность. Застойная сердечная недостаточность является следствием либо гипертензии, либо аортальной недостаточности. Вовлечение в процесс устьев коронарных артерий может вызвать стенокардию или инфаркт миокарда, а сонных артерий — церебральную ишемию или инсульт. Поражение брыжеечной артерии приводит к брюшной жабе. Общее 15-летнее выживание у пациентов с артериитом Такаясу составляет 83%. Большинство случаев смерти обусловлены инсультом, инфарктом миокарда или застойной сердечной недостаточностью (15). Показатели выживания в подгруппе пациентов с серьезными осложнениями заболевания могут быть еще ниже — 66%, тогда как у лиц без серьезного осложнения выживание составляет 96%.

### **Диагностика**

Лабораторные изменения в острой фазе заболевания включают повышение скорости оседания эритроцитов, незначительный лейкоцитоз, анемию и повышенные уровни иммуноглобулина. Однако диагноз наиболее точно можно поставить с помощью ангиографии. Выявляют стеноз аорты и стеноз либо окклюзию ее ответвлений, часто с постстенотической дилатацией или ассоциированными аневризмами. Были предложены специфические клинические критерии, помогающие установить окончательный диагноз артериита Такаясу (16).

### **Лечение**

Первичным методом лечения пациентов в острой воспалительной стадии артериита Такаясу является применение кортикостероидов. Они могут быть эффективными для уменьшения симптомов, замедления скорости оседания эритроцитов и прогрессирования заболевания (17). При неэффективности терапии стероидами добавляют циклофосфамид или метотрексат. Тем не менее, остается неизвестным, действительно ли медикаментозная терапия уменьшает риск серьезных осложнений либо увеличивает продолжительность жизни пациентов. Хирургическое вмешательство состоит в обходном шунтировании или реконструкции сегментов аорты или ее ответвлений. Чаще всего хирургическое вмешательство выполняется с целью обходного шунтирования коронарных, сонных или почечных артерий, а также для коррекции аортальной недостаточности. Недавно в качестве альтернативы хирургическому вмешательству начали успешно проводить баллонную ангиопластику для дилатации стенотических сегментов аорты либо почечных артерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bengtsson H, Bergquist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms: a necropsy study. *Eur J Surg* 1992;158:19–23.
2. Holmes DR, Liao S, Parks WC, Thompson RW. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysm degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg* 1995;21:761–771.
3. Lindholt JS, Juul S, Ashton HA, Scott RAP. Indicators of infection *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2001;34:212–215.
4. Lederle FA, Simel DL. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? *J Am Med Assoc* 1999;281:77–82.
5. Cole CW. Prospects for screening for abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1997;349:1490–1491.
6. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999;230:289–296.
7. Johansson G, Markström U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg* 1995;21:985–988.
8. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)—New insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897–903.
9. Isselbacher EM, Cigarroa JE, Eagle KA. Cardiac tamponade complicating proximal aortic dissection: is pericardiocentesis harmful? *Circulation* 1994;90:2375–2378.
10. Glowar DD, Fann JI, Speier RH, et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. *Circulation* 1990;82(Suppl IV):IV-39–46.
11. Neya K, Omoto R, Kyo S, et al. Outcome of Stanford type B acute aortic dissection. *Circulation* 1992;86(Suppl II):II-1–7.
12. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Petersen B, et al. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. *Circulation* 1995;92:1465–1472.
13. Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann Vasc Surg* 1992;6:195–198.
14. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94–103.
15. Ishikawa K, Maetani S. Long term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. *Circulation* 1994;90:1855–1860.
16. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:964–972.
17. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Int Med* 1985;103:121–126.
18. Isselbacher EM, Eagle KA, DeSanctis RW. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, pp. 1555.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)—New insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897–903.

Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2004.

Lederle FA, Wilson ES, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms.

*N Engl J Med* 2002;346:1437–1444.

Moore AG, Eagle KA, Bruckman D, et al. Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Am J Cardiol* 2002;89:1235–1238.

Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Petersen B, et al. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. *Circulation* 1995;92:1465–1472.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОГК	— органы грудной клетки
ТЭЭ	— трансэзофагеальная эхокардиография

# XI

---

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

---



*Samuel C. B. Siu, MD, SM  
и Jack M. Colman, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

При беременности вследствие гормонально опосредованных изменений объема крови, эритроцитарной массы и частоты сердечных сокращений наблюдается 50% увеличение на 50% внутрисосудистого объема и сердечного выброса. Эти изменения достигают пика во втором триместре и в последующем остаются стабильными до конца беременности (1). Гестационные гормоны, циркулирующие простагландины и низкое сопротивление сосудистого ложа плаценты обуславливают сопутствующее снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Во время родов боль и сокращения матки вызывают дополнительное увеличение сердечного выброса и артериального давления. Непосредственно после родов наблюдается последующее увеличение сердечного выброса вследствие устранения сдавливания нижней полой вены и поступления крови из опорожнившейся и сократившейся матки. Такие гемодинамические изменения персистируют, по крайней мере, в первые несколько дней послеродового периода и могут сохраняться до 6 месяцев.

Вследствие физиологических изменений у многих беременных женщин без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться симптомы, имитирующие заболевания сердца. Типичные симптомы, наблюдающиеся у здоровых беременных женщин, включают повышенную утомляемость, одышку и головокружение. Частыми физикальными находками при нормальной беременности являются смещение верхушечного толчка, выраженная пульсация яремных вен, широкое расщепление первого и второго тонов сердца, а также слабый систолический шум изгнания. На электрокардиограммах здоровых женщин при беременности могут регистрироваться синусовая тахикардия, предсердные или желудочковые экстрасистолы, отклонение электрической оси сердца влево или вправо, депрессия сегмента ST, а также изменения зубца T. На рентгенограммах органов грудной клетки могут наблюдаться сглаживание левой границы сердца сверху и усиление легочного рисунка. В послеродовом периоде может иметь место небольшой плевральный выпот. При эхокардиографическом исследовании беременных женщин в норме могут наблюдаться небольшое увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка (при сохраненной сократимости и фракции выброса), функциональная трикуспидальная и митральная регургитация, а также небольшой перикардиальный выпот.

### **ИСХОДЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА**

При наличии заболевания сердца у матери физиологические изменения на фоне беременности могут привести к ухудшению состояния как матери, так и плода.

From: *Essential Cardiology: Principles and Practice, 2nd Ed.*  
Edited by: C. Rosendorff © Humana Press Inc., Totowa, NJ

За исключением больных с синдромом Эйзенменгера, обструктивным заболеванием сосудов легких и синдромом Марфана с аортопатией, материнская смертность во время беременности у женщин с заболеванием сердца наблюдается редко (2–7).

Однако беременные женщины с заболеванием сердца имеют повышенный риск таких осложнений, как сердечная недостаточность, аритмии и инсульт (2–6). При этом также отмечают повышенный риск осложнений у новорожденных (2, 3, 8). В результате достижений в лечении врожденных пороков сердца в детском возрасте в развитых странах большинство беременных с заболеваниями сердца, которых направляют на консультации к кардиологам, составляют женщины с врожденными пороками сердца (6). В то же время, в развивающихся странах у беременных чаще всего встречается ревматическое заболевание сердца (7). Часто присутствует артериальная гипертензия (гестационная или хроническая, существовавшая до беременности). Околородовая кардиомиопатия наблюдается редко, однако упоминание о ней целесообразно с точки зрения ее специфической взаимосвязи с беременностью. Изолированный пролапс митрального клапана, без сомнения, является самой частой находкой у беременных женщин. Однако, учитывая превосходный прогноз при беременности, женщин с пролапсом митрального клапана не всегда направляют к специалисту-кардиологу.

### ***Врожденные пороки сердца***

#### **Пороки сердца со сбросом крови слева направо**

Основными пороками этой группы являются дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и открытый артериальный проток (ОАП). Эффекту увеличения сердечного выброса при беременности на перегруженный объемом правый желудочек при ДМПП или левый желудочек при ДМЖП или ОАП может противодействовать снижение периферического сосудистого сопротивления, так что выраженного увеличения сброса крови слева направо не наблюдается. При отсутствии легочной гипертензии беременность и роды хорошо переносятся (3, 5, 6, 10). Однако при наличии большого сброса крови или когда до беременности уже имелось повышение давления в легочной артерии, могут возникать аритмии, желудочковая дисфункция и прогрессирование легочной гипертензии. Иногда, особенно при ДМПП, может возникать парадоксальная эмболия, когда системная вазодилатация и/или повышение сопротивления сосудов легких способствуют транзиторному сбросу крови справа налево.

#### **Двустворчатый аортальный клапан; обструкция выносящего тракта левого желудочка**

Двустворчатый аортальный клапан в большинстве случаев функционирует нормально. Его наличие является показанием к профилактике инфекционного эндокардита, а также указывает на необходимость исключить сопутствующую коарктацию аорты или патологию восходящего отдела аорты. Если при беременности выявляется аортальный стеноз (АС), то, как правило, он ассоциируется с врожденным двустворчатым аортальным клапаном. Другие причины обструкции выносящего тракта левого желудочка (клапанные, надклапанные или подклапанные) имеют сходные гемодинамические последствия. Женщины с симптомным АС должны отложить беременность, пока не будет проведена хирургическая коррекция порока. Однако отсутствие симптомов до беременности не является достаточной гарантией того, что беременность будет хорошо переноситься. Пациентки с подозрением

на АС должны быть обследованы с помощью трансторакальной эхокардиографии для определения уровня и тяжести обструкции, а также степени дисфункции левого желудочка. У беременных женщин с тяжелым АС ограниченная возможность увеличения сердечного выброса может привести к чрезмерному повышению давления наполнения и систолического давления в левом желудочке. А это, в свою очередь, может спровоцировать развитие сердечной недостаточности или ишемии миокарда. Кроме того, неподатливый, гипертрофированный левый желудочек чувствителен к уменьшению преднагрузки, что может наблюдаться при сдавливании нижней полой вены на поздних сроках беременности, сосудорасширяющем эффекте анестетиков, при кровопотере во время родов или в момент натуживания. Последующее чрезмерное снижение сердечного выброса может привести к гипотензии. В 1993 г. был проведен анализ большого количества небольших опубликованных исследований, в которых наблюдали 105 беременностей у 65 женщин с АС. При этом было установлено, что материнская смертность составила 11%, а перинатальная смертность — 4% (11). В другом исследовании, включавшем женщин с врожденным АС, наблюдавшихся с 1986 по 2000 г. (49 беременностей у 39 женщин, у 59% из них был диагностирован тяжелый АС), случаев смерти не было (12). В 6% случаев беременности выявлены неблагоприятные сердечно-сосудистые события со стороны матери и в 10% — со стороны плода. При последующем наблюдении у 41% женщин необходимым было проведение хирургического вмешательства в среднем через  $2,6 \pm 2$  года после беременности (12). В отдельных случаях непосредственно перед родами может выполняться паллиативное вмешательство — баллонная вальвулопластика. У пациенток с двустворчатым аортальным клапаном и патологией восходящего отдела аорты описаны случаи расслаивания аорты при беременности (13). Хотя риск расслаивания аорты в этой группе пациенток ниже по сравнению с риском у беременных с синдромом Марфана и аортопатией, тактика их ведения должна быть такой же.

### **КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ**

В большинстве случаев коррекция коарктации аорты уже была проведена до наступления беременности. Часто этот порок ассоциируется с двустворчатым аортальным клапаном, может наблюдаться ассоциация также с аневризмой Виллизиевого круга, ДМЖП и синдромом Тернера. Материнская смертность при некорригированной коарктации аорты составляет от 3 до 4%; она выше при сочетанных пороках сердца, аортопатии или длительной артериальной гипертензии. Риск разрыва аорты является существенным в третьем триместре беременности и при родах. Однако в недавних исследованиях, в которые включили пациенток с корригированной и некорригированной коарктацией аорты, наблюдали более оптимистические результаты — всего лишь одна материнская смерть на 182 беременности (14). Смерть наступила у женщины с предшествующей коррекцией порока, что свидетельствует о том, что хотя коррекция и уменьшает риск у матери, она полностью его не устраняет (5, 6, 14). Беременные с корригированной коарктацией имеют повышенный риск развития артериальной гипертензии на фоне беременности (5, 6, 14), что, скорее всего, связано с остаточными нарушениями податливости стенки аорты. Удовлетворительный контроль артериальной гипертензии в верхней части туловища может привести к чрезмерной гипотензии ниже участка коарктации, вызывая компрометацию плода. При некорригированной коарктации аорты наблюдается повышенная частота возникновения задержки внутриутробного развития и преждевременных родов.

## **СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

Эхокардиографическая оценка градиента давления позволяет классифицировать стеноз легочной артерии как легкий (<49 мм рт. ст.), средней тяжести (50–79 мм рт. ст.) и тяжелый (≥80 мм рт. ст.). Однако, поскольку при увеличении сердечного выброса на фоне беременности увеличиваются и градиенты, возможна переоценка тяжести стеноза, если нет результатов исследований, проведенных до беременности. При легком стенозе легочной артерии и стенозе, корригированном путем вальвулопластики или хирургического вмешательства, беременность переносится хорошо (5, 6). Последствия для плода при беременности, осложненной стенозом легочной артерии, благоприятные. Хотя женщины с тяжелым стенозом легочной артерии могли быть бессимптомными до беременности, увеличенная гемодинамическая нагрузка при беременности может провоцировать развитие у них правосердечной недостаточности или предсердных аритмий. Коррекцию порока у таких женщин следует проводить до беременности. При прогрессировании симптомов стеноза легочной артерии баллонную вальвулопластику можно проводить даже во время беременности.

## **ЦИАНОТИЧЕСКИЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: НЕКОРРИГИРОВАННЫЕ И КОРРИГИРОВАННЫЕ**

Тетрада Фалло является наиболее распространенной формой цианотического порока сердца. Ее кардинальными признаками являются обструкция выносящего тракта правого желудочка и большой нерестриктивный дефект межжелудочковой перегородки. У беременных с некорригированной или паллиативно корригированной тетрадой обычное для беременности падение системного сосудистого сопротивления и повышение сердечного выброса способствуют усилению сброса крови справа налево, что ведет к усугублению гипоксемии и цианозу матери. Частота гибели плода при этом пороке может достигать 30%, а материнская смертность колеблется от 4 до 15%, причем риск возрастает пропорционально увеличению гематокрита. В одном исследовании, в котором проанализировали 96 случаев беременности у 44 женщин с разными цианотическими пороками сердца, частота сердечных событий у матерей была высокой (32%, включая 1 смерть), частота преждевременных родов составляла 37%, а частота рождения живых детей — лишь 43% (15). Самая низкая частота рождения живых детей (12%) наблюдалась среди матерей с насыщенем артериальной крови кислородом ≤85%.

Беременность у женщин, у которых была проведена успешная коррекция тетрады Фалло, связана с низким риском (3, 5, 6). Однако остаточные дефекты и последствия операций, такие как остаточный шунт, обструкция выносящего тракта правого желудочка, аритмии, недостаточность клапана легочной артерии, систолическая дисфункция правого желудочка, легочная гипертензия (вследствие эффектов предыдущего паллиативного шунтирования) или дисфункция левого желудочка (вследствие предшествующей объемной перегрузки), увеличивают риск осложненной беременности и требуют отдельного рассмотрения.

Женщины, у которых было проведено предсердное переключение по поводу полной транспозиции магистральных сосудов (а именно, операция Мастерда или Сеннинга), подвержены поздним осложнениям во взрослом возрасте, таким как дисфункция синусового узла, предсердные аритмии и дисфункция системного правого желудочка. При анализе 43 случаев беременности у 31 женщины, описанных в недавних сообщениях, выявлена одна поздняя материнская смерть (16, 17). Частота развития у матери сердечной недостаточности, аритмий или ухудшения функции сердца составила 14%. Пока отсутствуют исследования протекания беременности



у женщин, которым выполнили операцию артериального переключения, являющуюся ныне операцией выбора при полной транспозиции магистральных сосудов. Однако при отсутствии дисфункции желудочков сердца, обструкции коронарных артерий или тяжелой клапанной дисфункции ожидается хороший прогноз.

Операция Фонтена при единственном желудочке сердца обеспечивает системный венозный возврат крови в легочную артерию без участия желудочка. При этом устраняются цианоз и объемная перегрузка функционирующего системного желудочка, однако у больных наблюдается ограниченная возможность увеличения сердечного выброса. При анализе 33 случаев беременности у 21 женщины после успешной операции Фонтена 15 (45%) беременностей закончились в срок без материнской смертности, хотя у 2 женщин (14%) выявлены сердечные осложнения, также имела место высокая частота спонтанных аборт в первом триместре беременности (39%) (18).

### **Синдром Марфана**

Синдром Марфана — это наследственное, аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани. Опасные для жизни осложнения со стороны аорты являются следствием аортопатии (дистрофия меди), в результате чего возникает дилатация аорты, расслоение и клапанная регургитация. Этот риск увеличивается при беременности вследствие гемодинамической перегрузки и, вероятно, гормональных эффектов. Хотя раньше сообщалось об очень высоком риске смертности при беременности, достигавшем 30%, в недавних исследованиях общая материнская смертность составляла 1%, а фетальная смертность — 22%. Проспективное наблюдение 45 беременностей у 21 женщины не засвидетельствовало повышенной частоты акушерских осложнений или существенного изменения размера корня аорты у большинства пациенток. Важно, что у 8 пациенток с расширенным корнем аорты (>40 мм) или предшествующим хирургическим вмешательством на начальном отделе аорты 3 из 9 беременностей осложнились либо расслоением аорты (у 2 пациенток), либо быстрой дилатацией аорты (у 1 пациентки) (19). Таким образом, пациенткам с патологией корня аорты необходимо разъяснить их риск еще до наступления беременности, а на ранних сроках беременности следует предложить ее прерывание. И наоборот, женщины с незначительными признаками поражения сердечно-сосудистой системы и диаметром корня аорты при эхокардиографии <40 мм могут хорошо переносить беременность, однако необходимы эхокардиографические исследования в динамике, чтобы вовремя идентифицировать прогрессирующую дилатацию корня аорты. Им следует профилактически назначить  $\beta$ -блокаторы и учитывать возможность расслоения аорты даже при нормальных размерах ее корня (20). Аортопатия при синдроме Марфана — это генерализованный процесс. Пациентки, у которых уже выявлена дилатация корня аорты, вероятно, имеют более выраженную патологию аорты, чем те, у которых размеры восходящей аорты все еще нормальные. Поэтому профилактическая замена корня аорты протезом до беременности полностью не устраняет риск расслоения оставшейся нативной аорты.

### **Синдром Эйзенменгера и обструктивное заболевание легочных сосудов**

Синдром Эйзенменгера включает обструктивное заболевание легочных сосудов, развивающееся вследствие существовавшего ранее шунтирования крови слева направо. При возникновении этого синдрома показатели давления в легочной артерии приближаются к системным показателям, а шунтирование крови становится

двунаправленным или направлено справа налево. Вероятность материнской смерти при каждой беременности достигает 30% (21). Осложнения развиваются преимущественно при родах и в первую неделю послеродового периода. При консультациях до зачатия надо подчеркивать высокий риск, с которым связана беременность. Таким пациенткам всегда следует предложить прерывание беременности или стерилизацию. Последствия для плода тоже неблагоприятные: часто наблюдаются спонтанные аборт, преждевременные роды, а частота задержки внутриутробного развития наблюдается в 50% беременностей. Перинатальная смертность связана, в основном, с недоношенностью и достигает 28%. В 1998 году при анализе 52 беременностей у женщин с первичной и вторичной легочной гипертензией установлено, что материнская смертность составила 36 и 30%, соответственно, при первичной и вторичной легочной гипертензии. Общая смертность новорожденных составила 12% (22).

### ***Ревматическое заболевание сердца***

Митральный стеноз является наиболее распространенным ревматическим пороком сердца, выявляемым у беременных. Гиперволемиа и тахикардия, наблюдающиеся при беременности, усугубляют влияние обструкции митрального клапана. В результате возрастающего давления в левом предсердии повышается риск возникновения фибрилляции предсердий. Таким образом, даже у женщин с легким или средней тяжести митральным стенозом, которые оставались бессимптомными до беременности, в антенатальном и перинатальном периоде могут возникнуть фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность. Фибрилляция предсердий является запускающим фактором развития сердечной недостаточности у беременных с митральным стенозом, в первую очередь, вследствие высокой неконтролируемой частоты сокращений желудочков. Аналогичный неблагоприятный эффект может наблюдаться и при любой другой тахикардии, которая сопровождается высокой частотой сердечных сокращений. В более ранних исследованиях, в которые включались в основном беременные женщины с ревматическим поражением митрального клапана, продемонстрировали прямую зависимость между материнской смертностью и пренатальным функциональным классом сердечной недостаточности (4). В недавних исследованиях не выявили увеличения смертности, но в них наблюдали высокий уровень заболеваемости вследствие сердечной недостаточности и нарушений ритма (5, 6, 23, 24). Риск осложнений был более значимым у женщин, имевших в анамнезе сердечное событие (аритмии, инсульт или отек легких) и/или умеренный или тяжелый митральный стеноз (5, 6, 23, 24). Риск нежелательных последствий для плода или новорожденного также повышался с увеличением степени тяжести митрального стеноза (24). Следует рассматривать возможность проведения чрескожной митральной вальвулопластики у беременных женщин с III или IV функциональным классом сердечной недостаточности, несмотря на госпитализацию и оптимальную медикаментозную терапию.

Беременные женщины, доминирующим пороком у которых является ревматический АС, имеют такие же исходы заболевания, как и женщины с врожденным АС. Тяжелая аортальная или митральная регургитация обычно хорошо переносится во время беременности, хотя наблюдалось ухудшение функционального класса сердечной недостаточности.

### ***Артериальная гипертензия при беременности***

Гипертензивные расстройства при беременности являются второй самой распространенной причиной материнской смертности, составляя 15% в структуре всех

смертей в акушерской практике (25). Они также повышают склонность к другим осложнениям, таким как отслоение плаценты, инсульт, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, почечная и/или печеночная недостаточность, а также застойная сердечная недостаточность (26). Имеется также повышенный риск возникновения внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов или перинатальной смерти.

Недавно предприняты попытки стандартизации определений и диагностических критериев артериальной гипертензии при беременности (26-29). В рекомендациях Канадского общества гипертензии и Общества акушеров и гинекологов Канады различаются такие типы гипертензии при беременности: *гипертензия, существовавшая до беременности* (хроническая гипертензия, почечная гипертензия, эссенциальная гипертензия, а также вторичная гипертензия), *гестационная гипертензия без протеинурии и других патологических состояний* (гипертензия, развившаяся на фоне беременности, транзиторная гипертензия беременных) и *гестационная гипертензия с протеинурией или другими патологическими состояниями* (преэклампсия, эклампсия, HELLP синдром [гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение числа тромбоцитов], гестационная протеинурическая гипертензия) (26-29).

Гипертензия при беременности определяется при систолическом артериальном давлении (АД) в положении сидя  $\geq 140$  и/или диастолическом АД  $\geq 90$  мм рт. ст. (использование V фазы по Короткову [исчезновение тонов] для определения диастолического давления) (25). Повышение АД должно быть зарегистрировано при повторных измерениях. Протеинурия при беременности считается существующей, если количество белка в суточной моче превышает 0,3 г. Тяжелая артериальная гипертензия определяется как систолическое АД  $\geq 160$  и/или диастолическое АД  $\geq 110$  мм рт. ст., а тяжелая протеинурия — когда количество белка в суточной моче превышает 2 грамма. Гестационная гипертензия может «наслаиваться» на гипертензию, существовавшую до беременности. При отсутствии протеинурии и других патологических состояний гестационную гипертензию, которая проходит после родов, называют *транзиторной (проходящей) гипертензией беременных* или *доброкачественной гестационной гипертензией*. В то же время, если АД после родов остается повышенным, считается, что гестационная гипертензия индуцировала обнаружение существовавшей ранее (или хронической) гипертензии.

Патофизиология гестационной гипертензии отличается от других форм гипертензии. Вследствие дисфункции плаценты нарушаются нормальные адаптационные процессы сердечно-сосудистой системы к беременности (в частности, увеличение объема плазмы и снижение периферического сосудистого сопротивления). Наблюдается гипоперфузия плаценты, печени, почек и мозга. Считается, что активация эндотелия и эндотелиальная дисфункция, вероятно, вследствие оксидативного стресса и повышенной чувствительности к эндогенным вазоактивным веществам ответственны за большинство проявлений гестационной гипертензии (30). Таким образом, гипертензия является всего лишь одним из проявлений (а не причиной) клинического синдрома.

Определенные патологические состояния ассоциируются с ухудшением клинических исходов при гипертензии. Важными и заслуживающими внимания симптомами являются головная боль во фронтальной области, выраженные тошнота и рвота, зрительные нарушения, боль в грудной клетке и одышка, а также боль в правом верхнем квадранте живота. Компоненты HELLP синдрома могут наблюдаться как изолированно, так и в комбинациях. Еще одной неблагоприятной комбинацией при беременности является тяжелая гипертензия, тяжелая протеинурия, гипоальбуминемия ( $< 18$  г/л),

олигурия, отек легких и судороги. Ухудшение состояния плода может проявляться маловодием, отсутствием или реверсией конечно-диастолического кровотока в почечной артерии, а также нарушениями биофизического профиля плода. Серьезными последствиями фето-плацентарных нарушений являются внутриутробная задержка роста плода, недоношенность и отслоение плаценты. Хроническая гипертензия также увеличивает риск внутриутробной задержки роста плода, однако ее главным острым эффектом является увеличение риска «наслоения» преэклампсии.

### **Околородовая (*peripartum*) кардиомиопатия**

Околородовая кардиомиопатия является разновидностью идиопатической дилатационной кардиомиопатии, которую диагностируют при наличии эхокардиографически подтвержденной систолической дисфункции левого желудочка, возникающей при отсутствии других объяснимых причин в последний месяц предродового периода или на протяжении первых 5 месяцев после родов (31). Она, как правило, проявляется симптомами сердечной недостаточности, хотя могут наблюдаться также аритмии и эмболические осложнения. У многих женщин с этим состоянием после родов наступает улучшение функционального статуса и систолической функции левого желудочка, однако у некоторых дисфункция персистирует или ухудшается. Риск рецидива при последующих беременностях остается существенным, особенно у женщин с персистирующим увеличением полостей сердца или дисфункцией левого желудочка. Даже у женщин, у которых систолическая функция ЛЖ возвратилась к норме, последующие беременности связаны с определенным риском, поскольку у них могут иметь место субклинические нарушения (32). В многоцентровом обзорном исследовании, в котором изучались исходы 60 беременностей у женщин с околородовой кардиомиопатией, диагностированной при предыдущей беременности, у 44% женщин с фракцией выброса левого желудочка <50% при последующих беременностях развивались симптомы застойной сердечной недостаточности, а уровень смертности при этом составил 19%. В то же время, среди женщин с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 50\%$  лишь у 21% появились признаки застойной сердечной недостаточности и не наблюдалось смертельных исходов (33). Меньшее по объему одноцентровое проспективное исследование, в которое включили 26 беременных, подтвердило наличие повышенного риска при повторной беременности у женщин с персистирующей дисфункцией левого желудочка, по сравнению с женщинами, у которых функция левого желудочка нормализовалась (34).

## **ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ**

### **Стратификация риска и консультирование**

Оценку риска и консультирование женщин с заболеванием сердца лучше всего осуществлять до наступления беременности. Данные, необходимые для оценки риска, можно получить путем тщательного сбора анамнеза и объективного обследования, регистрации электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях и трансторакального эхокардиографического исследования. У пациенток с цианозом необходимо оценить насыщение артериальной крови кислородом с помощью чрескожной оксиметрии. При консультировании необходимо учитывать 6 следующих аспектов: основное заболевание сердца, функциональный статус матери, возможность последующего паллиативного или корригирующего хирургического вмешательства, дополнительные ассоциированные факторы риска, ожидаемая длительность жизни матери и ее способность ухаживать за ребенком, а также риск врожденного порока сердца у потомства.

Определение *основного заболевания сердца* является важной частью оценки риска и выбора тактики ведения. Необходимо уточнить природу остаточных дефектов и последствий операций, особенно функцию желудочков, давление в легочной артерии, степень тяжести обструктивных поражений, наличие шунтов и гипоксемии. Пациентками низкого риска являются те, у которых выявляют небольшие лево-правые шунты, корригированные дефекты без резидуальной дисфункции миокарда, изолированный пролапс митрального клапана без существенной регургитации, двухстворчатый аортальный клапан без стеноза, легкий или средней тяжести стеноз легочной артерии или клапанную регургитацию с нормальной систолической функцией желудочков сердца. Состояниями, ассоциирующимися с промежуточным риском, являются некорригированные или паллиативно корригированные цианотические врожденные пороки сердца, большой лево-правый шунт, некорригированная коарктация аорты, митральный стеноз, средней тяжести АС, наличие протезированных клапанов сердца, тяжелого стеноза легочной артерии, а также средней тяжести или тяжелой дисфункции левого желудочка. Высокий риск имеется у пациенток с III или IV функциональным классом сердечной недостаточности в соответствии с классификацией Нью-Йоркской сердечной ассоциации (НУНА), выраженной легочной гипертензией, синдромом Марфана с признаками поражения корня аорты или существенного поражения аортального клапана, а также при тяжелом АС.

*Функциональный статус матери* — важный прогностический фактор, чаще всего определяемый как функциональный класс по НУНА. В важнейшем исследовании, опубликованном в 1982 году, в котором проанализировали 482 случая беременности у женщин с врожденными пороками сердца, выявили, что у матерей с I функциональным классом по НУНА, по сравнению с другими классами сердечной недостаточности, сердечно-сосудистая заболеваемость была значительно меньше (8% по сравнению с 30%), а показатель рождаемости живых детей выше (80% по сравнению с 68%) (2). В недавних исследованиях было продемонстрировано, что функциональный класс по НУНА >II является независимым предиктором неблагоприятных сердечных событий со стороны матери во время беременности (5, 6).

Клинические исходы как для матери, так и для плода могут быть улучшены путем *паллиативного или корригирующего хирургического вмешательства* с целью устранения цианоза, и это вмешательство по возможности следует проводить до наступления беременности (3). Аналогично, пациентки с симптомными обструктивными пороками подлежат хирургической или эндоваскулярной коррекции до беременности (35). Во время беременности результаты сердечно-сосудистых хирургических вмешательств менее благоприятны, материнская смертность и частота гибели плода составляют при этом, соответственно, 6 и 30% (36). Отсутствие идеальных методов лечения при тяжелых клапанных пороках сердца является аргументом в пользу пополнения семей раньше — до наступления момента, когда прогрессирование заболевания обусловит необходимость протезирования клапана и возникнут сложные вопросы антикоагулянтной терапии, требующейся при наличии механических протезов, или необходимость ранней повторной операции с целью замены искусственного клапана, если использовался биопротез.

*Дополнительные ассоциированные факторы риска*, с которыми могут быть связаны осложнения при беременности, включают аритмии или сердечную недостаточность в анамнезе, протезы клапанов и кондуиты, антикоагулянтную терапию и использование тератогенных медикаментов, таких как варфарин или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

*Ожидаемая длительность жизни матери и ее способность ухаживать за ребенком.* Пациентке с ограниченными физическими возможностями или при состояниях с высоким риском преждевременной смерти матери следует указывать на потенциальную невозможность воспитать ребенка. Женщины, чье состояние связано с высокой вероятностью осложнений со стороны плода, например, при наличии цианоза или приеме антикоагулянтов, должны быть проинформированы об этих дополнительных рисках.

Риск врожденного порока сердца у потомства следует оценивать с учетом того, что этот риск в общей популяции составляет от 0,4 до 0,6%. Если больным является родственник первой линии, то этот риск возрастает в 10 раз. Пороки с обструкцией в левых отделах сердца ассоциируются с более высоким риском их передачи потомству. Некоторые заболевания, такие как синдром Марфана или синдром делеции хромосомы 22q11, являются аутосомно-доминантными по типу наследования, что связано с 50% риском их передачи потомству. Пациенты с врожденными пороками сердца, достигающие репродуктивного возраста, должны пройти генетическое обследование и консультирование и быть полностью информированными о типе наследования и риске передачи заболевания потомству, а также о возможностях пренатальной диагностики врожденных пороков. Во время консультирования можно обговорить превентивные стратегии для снижения риска врожденного порока, например, применение мультивитаминных препаратов до зачатия (37).

*Систематическая стратификация риска — индекс риска.* Канадские исследователи проанализировали исходы у матери и плода при 851 завершенной беременности, в частности, при 252 беременностях — в ретроспективном исследовании и в последующем при 599 беременностях — в проспективном многоцентровом исследовании (5, 6). В проспективном исследовании плохое функциональное состояние (функциональный класс по NYHA >II) или цианоз, систолическая дисфункция левого желудочка, обструкция левых отделов сердца, а также сердечно-сосудистые события до беременности (аритмии, инсульт или отек легких) были независимыми предикторами неблагоприятных исходов во время беременности со стороны матери (6). Разработан индекс риска, учитывающий эти материнские факторы риска, наличие которых можно установить до беременности или в раннем ее периоде. Риск сердечного события во время беременности (сердечная смерть, инсульт, отек легких или аритмия) увеличивался с возрастанием числа предикторов, выявленных при беременности. У женщины с заболеванием сердца и индексом риска, равным 0, вероятность сердечно-сосудистого события во время беременности составляет около 5%, в то время как индекс риска, равный 1, повышает ее до 25%, а при индексе риска >1 такая вероятность равна 75% (6). Этот индекс риска следует использовать в сочетании с другими шкалами оценки риска, разработанными для конкретного порока (при их наличии), поскольку некоторые популяции с известными факторами риска, специфичными для конкретного заболевания, не подлежат оценке с помощью глобального индекса риска. Это частично связано с тем, что пациентки с ранее установленным высоким риском (напр., с синдромом Марфана с дилатацией корня аорты или синдромом Эйзенменгера) были недостаточно представлены в популяции беременных женщин с заболеваниями сердца, для которой был разработан глобальный индекс риска (табл. 1).

У женщин с заболеванием сердца имеется повышенный риск неблагоприятных событий со стороны новорожденного (2–6, 8). В одном проспективном исследовании, включавшем контрольную группу из беременных женщин без заболевания сердца, нами показано, что риск осложнений со стороны новорожденного (преж-

**Таблица 1**  
**Факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий со стороны матери и неблагоприятных событий со стороны новорожденного при беременности у женщин с заболеваниями сердца**

<i>Характер риска</i>	<i>Факторы риска</i>
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события со стороны матери (отек легких, аритмия, инсульт, смерть)	Высокий функциональный класс сердечной недостаточности (>II по классификации NYHA) или цианоз <sup>a</sup> Систолическая дисфункция системного желудочка (фракция выброса <40%) <sup>a</sup> Обструкция левых отделов сердца (площадь митрального отверстия <2,0 см <sup>2</sup> , площадь аортального клапана <1,5 см <sup>2</sup> или максимальный градиент в выносном тракте левого желудочка >30 мм рт. ст. <sup>a</sup> Сердечно-сосудистые события (аритмия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, отек легких) до беременности <sup>a</sup> Известный риск, связанный с конкретным заболеванием
Неблагоприятные события со стороны новорожденного (недоношенность, низкий для гестационного возраста вес при рождении, респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние, смерть плода или новорожденного)	Наличие заболевания сердца у матери (повышенный риск увеличивается при наличии дополнительных нижеперечисленных факторов риска) Высокий функциональный класс сердечной недостаточности (>II по классификации NYHA) или цианоз Обструкция левых отделов сердца у матери Возраст матери <20 или >35 лет Неблагоприятные для новорожденного акушерские факторы риска <sup>b</sup> Многоплодная беременность Курение во время беременности Антикоагулянтная терапия

<sup>a</sup>Эти факторы риска можно использовать для установления индекса риска: риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий со стороны матери при наличии 0 факторов риска составляет <5%, при наличии 1 фактора риска — 25%, более 1 фактора риска — 75% (6).

<sup>b</sup>Преждевременные роды или преждевременный разрыв плодовых оболочек, недостаточность шейки матки или кесарево сечение в анамнезе; или внутриутробная задержка роста, дородовое кровотечение после 12 недель гестации, фебрильное заболевание или патология матки/плаценты во время настоящей беременности. (По Colman JM, Siu SC. Pregnancy in adult patients with congenital heart disease. *Prog Paed Cardiol* 2003;17:53-60, с разрешения от Elsevier.)

двухвременные роды, низкий для гестационного возраста вес при рождении, респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние, смерть плода или новорожденного) выше среди женщин с заболеванием сердца. Это в особенности касается случаев плохого функционального состояния матери, цианоза или обструкции левых отделов сердца. Степень риска возрастает еще больше при наличии у матери сопутствующих некардиальных (акушерских и др.) факторов риска возникновения неонатальных осложнений (табл. 1) (8).

Женщины с высоким ( $\geq 1$ ) индексом риска сердечно-сосудистых осложнений, с высоким риском, связанным с конкретным заболеванием, а также с риском неонатальных осложнений должны находиться под усиленным наблюдением разнопрофильных специалистов в специализированных акушерских отделениях. Тогда как женщины без факторов риска могут находиться под обычным акушерским и кардиологическим наблюдением.

### **Ведение до родов**

Беременные женщины с заболеванием сердца могут иметь повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности, аритмий, тромботических и эмболических осложнений, а также побочных эффектов антикоагулянтной терапии.

Если имеет место дисфункция желудочков сердца, следует ограничить физическую активность, а в тяжелых случаях женщинам с III–IV функциональным классом сердечной недостаточности можно рекомендовать госпитализацию в середине

второго триместра беременности. Необходимо своевременно диагностировать и тщательно лечить артериальную гипертензию, индуцированную беременностью, гипертиреоз, инфекции и анемию. У пациенток с функционально значимым митральным стенозом для контроля частоты сердечных сокращений следует отдавать предпочтение  $\beta$ -адреноблокаторам, а не дигоксину. Мы также предлагаем эмпирическую терапию  $\beta$ -адреноблокаторами пациенткам с коарктацией аорты, синдромом Марфана и другим беременным с патологией восходящего отдела аорты (например, двустворчатым аортальным клапаном).

Аритмии в виде предсердных и желудочковых экстрасистол часто встречаются и при нормальном течении беременности, хотя описаны и стойкие тахикардии. У женщин с аритмиями, наблюдавшимися до беременности, на фоне беременности может возрасти частота и гемодинамическая значимость аритмических эпизодов. Фармакологическое лечение аритмий, как правило, применяется в случаях выраженных симптомов или когда стойкие эпизоды аритмий плохо переносятся больными при наличии гипертрофии желудочков сердца, дисфункции желудочков или клапанной обструкции. Стойкие тахикардии, такие как мерцание или трепетание предсердий, требуют немедленного лечения. При этом следует избегать противоритмических средств, обладающих тератогенным эффектом. Препаратами выбора, учитывая установленный безопасный профиль их действия, являются дигоксин,  $\beta$ -адреноблокаторы (за исключением атенолола) и аденозин (38). Можно также применять хинидин, соталол, лидокаин, флекаинид и пропафенон, хотя имеются ограниченные данные относительно их использования при беременности (39). Описаны случаи успешного применения амиодарона, который, однако, в стандартных публикациях классифицируют как противопоказанный при беременности. Он не обладает тератогенным воздействием, однако может нарушать функцию щитовидной железы плода (40, 41). Во время первого триместра беременности по возможности следует избегать всех противоритмических препаратов. Электрическая кардиоверсия может безопасно применяться при беременности. В одном сообщении проанализированы 44 случая беременности у женщин с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, у которых наблюдались благоприятные исходы как для матери, так и для плода (42).

В настоящее время не существует совершенной стратегии антикоагулянтной терапии при беременности, и разногласия относительно оптимальных путей антикоагуляции невозможно разрешить без соответствующих клинических исследований. Пероральная антикоагуляция варфарином эффективна и относительно проста в применении. Во время органогенеза может возникнуть варфариновая эмбриопатия, хотя существуют данные, согласно которым доза варфарина  $\leq 5$  мг нетератогенна (43). У плода матери, принимающей варфарин, существует риск внутричерепного кровоизлияния, который становится особенно высоким во время вагинального родоразрешения, если препарат не отменить, по крайней мере, за 2 недели до родов. Подкожное применение гепарина в индивидуально подобранной дозе не связано с тератогенными воздействиями, поскольку гепарин не проникает через плаценту, однако может вызывать тромбоцитопению и остеопороз у матери и менее эффективно для профилактики тромботических осложнений у женщин с протезированными клапанами сердца. В систематическом обзоре исследований, изучавших взаимосвязи между режимами антикоагуляции и исходами беременности у женщин с протезированными клапанами сердца, общая материнская смертность составила 2,9% (44). Применение оральных антикоагулянтов на протяжении беременности ассоциировалось с самой низкой частотой тромботических и тромбоэмболических осложне-



ний (4%). Применение нефракционированного гепарина между 6 и 12 недель гестации сопровождалось повышенным риском тромбоза протезированного клапана (9%). В недавних практических рекомендациях отдано предпочтение применению варфарина в сочетании с низкой дозой аспирина на протяжении всего периода беременности или с заменой варфарина на гепарин на период пикового тератогенного влияния (с 6-й до 12-й недели гестации) (35). Назначение лишь комбинации варфарин/аспирин может быть наиболее целесообразным в том случае, если удастся достичь терапевтической антикоагуляции применением варфарина в суточной дозе  $\leq 5$  мг (43). Низкомолекулярный гепарин применять проще, он может служить альтернативой нефракционированному гепарину в индивидуально подобранной дозе (45). Следует рассмотреть возможность дополнительного применения низких доз ацетилсалициловой кислоты в сочетании с гепарином. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты безопасны для плода (46), хотя высокие дозы могут способствовать преждевременному закрытию артериального протока.

Если женщина с синдромом Эйзенменгера не соглашается прервать беременность или обращается на позднем сроке беременности, необходима тщательная дородовая подготовка, включающая раннюю госпитализацию, терапию кислородом и, возможно, эмпирическую антикоагуляцию.

### **Мультидисциплинарный подход и отделения для беременных высокого риска**

Женщин с заболеванием сердца и средним или высоким риском осложнений следует вести в отделениях для беременных высокого риска с участием мультидисциплинарной команды, состоящей из акушеров, кардиологов, анестезиологов и педиатров. Для решения сложной проблемы такая команда должна наблюдать женщину уже с раннего срока беременности. В это время уточняются сущность заболевания сердца, прогнозируемые эффекты беременности и обсуждаются потенциальные проблемы. Поскольку не всегда возможно, чтобы в кризисные моменты каждый из членов команды находился у постели больной, целесообразно разработать письменный план действий, предусмотрев все возможные случайности. Женщин с заболеванием сердца, принадлежащих к группе «низкого риска», следует вести в обычной больнице, однако при наличии сомнений относительно статуса матери или степени ее риска следует организовать консультацию в региональном центре.

### **Роды**

За некоторыми исключениями, рекомендуется вагинальное родоразрешение. Единственными показаниями к кесаревому сечению со стороны сердечно-сосудистой системы являются расслоение аорты, синдром Марфана с дилатацией корня аорты и применение непрямых антикоагулянтов, которое не было приостановлено за 2 недели до родов. Преждевременные роды индуцируют нечасто, однако при условии, когда легкие плода достигли зрелости, плановое индуцирование родов у больных высокого риска позволяет обеспечить присутствие при родах соответствующего персонала и наличие необходимого оборудования. Хотя на сегодняшний день нет консенсуса относительно целесообразности применения инвазивного мониторинга гемодинамики во время родов, нами обычно используется внутриартериальный мониторинг, а иногда и мониторинг центрального венозного давления. Это особенно важно в случаях, когда вызывают беспокойство интерпретация и опасные эффекты внезапных падений системного АД (напр., у пациенток с тяжелым аортальным стенозом, легочной гипертензией, тяжелой систолической дисфункцией системного

желудочка сердца или зависимой от преднагрузки физиологией сердца, как после операции Фонтена). Клиническая целесообразность использования постоянного катетера в легочной артерии при беременности не изучена. Катетеризация легочной артерии применяется редко и именно в тех случаях, когда необходимые гемодинамические данные невозможно получить другим путем и когда оправдан риск самой процедуры. При этом следует учитывать, что риск введения катетера может увеличиться при наличии сложных анатомических условий (напр., после операции предсердного переключения) или при легочной гипертензии в связи с возможностью инфаркта или разрыва легкого.

Применение гепарина следует приостановить, по крайней мере, за 12 ч до индуцирования родов. Если развилась спонтанная родовая деятельность, антикоагулянтному эффекту гепарина можно противодействовать применением протамина. Антикоагуляцию гепарином, как правило, можно возобновить через 6–12 часов после родов.

Во многих центрах с большим опытом ведения беременных женщин с патологией сердца рутинно проводится профилактика инфекционного эндокардита, хотя в поддержку этого не существует убедительных данных. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, профилактика эндокардита не показана при кесаревом сечении или при неосложненных родах через естественные половые пути при отсутствии инфекции. Если во время родов через естественные родовые пути возникают подозрения относительно непредвиденной бактериемии, можно во время родов применить внутривенно антибиотики.

Для обезболивания методом выбора является эпидуральная анестезия с достаточным введением жидкости. Эпидуральное применение фентанила имеет особые преимущества у пациенток с цианозом и шунтированием крови или со значимым АС, поскольку при этом не снижается периферическое сосудистое сопротивление. При наличии шунтирования крови следует предусмотреть применение фильтров для воздуха и микрочастиц во всех внутривенных катетерах.

Роды ведут в положении лежа на левом боку, чтобы ослабить связанные со схватками колебания АД. Второй период родов ускоряют путем наложения щипцов или применения вакуум-экстракции. Поскольку показатели гемодинамики могут не возвращаться к исходным значениям на протяжении многих дней после родов, пациентки со средним или высоким риском должны находиться под наблюдением хотя бы на протяжении 72 ч после родов. Пациентки с синдромом Эйзенменгера требуют более длительного пристального наблюдения, поскольку повышенный риск возникновения смерти сохраняется у них до 7 дней послеродового периода.

### ***Лечение гипертензивных расстройств при беременности***

Артериальная гипертензия легкой степени, существовавшая до беременности, может не требовать фармакологического лечения при беременности, поскольку она не влияет на исходы плода. Кроме того, АД матери во время первых 20 недель гестации падает ниже исходных значений, и чрезмерное его снижение может вызвать гипоперфузию плаценты без явной пользы для матери (25). Лечение следует начинать или возобновлять, когда развивается умеренная или тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД  $\geq 150$ –160 и/или диастолическое АД  $\geq 100$ –110 мм рт. ст.) или при наличии признаков поражения органов-мишеней. Пока не ясно, уменьшает ли лечение легкой и средней тяжести хронической гипертензии риск развития «насловившейся» гестационной гипертензии с протеинурией (преэклампсией). Если показано лечение, то безопасными антигипертензивными средствами являются ме-

тилопа, лабеталол и некоторые другие  $\beta$ -блокаторы (47), а также нифедипин (48). Следует с осторожностью применять атенолол, поскольку описаны случаи внутриутробной задержки роста плода в связи с приемом этого препарата. Хотя данных на этот счет немного, этот эффект можно объяснить снижением АД, а не специфическим действием самого препарата, и отдаленные последствия такого влияния пока неясны (49). В одном метаанализе высказаны сомнения относительно гидралазина как средства первой линии при беременности (47). Диуретики показаны при наличии признаков задержки жидкости у больных с почечной или сердечной недостаточностью и могут использоваться в качестве средства дополнительной терапии для лечения хронической гипертензии. Их следует избегать при гестационной гипертензии (преэклампсии), поскольку при этих состояниях наблюдается уменьшение объема жидкости (25, 50). Лечение, начатое во время беременности, следует продолжать на протяжении нескольких недель послеродового периода, поскольку гипертензивные эффекты преэклампсии могут сохраняться длительное время. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина противопоказаны после первого триместра беременности, и их применение следует прекратить до зачатия или в первом триместре, как только диагностирована беременность (51, 52).

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Эта работа частично поддержана плановым грантом от Канадского института исследования здоровья.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam U, Gleicher N, eds. *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Disease*, 3rd ed. Wiley-Liss, New York, 1998, pp. 3–19.
2. Whittemore R, Hobbins J, Engle M. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641–651.
3. Shime J, Mocarski E, Hastings D, et al. Congenital heart disease in pregnancy: short- and long term implications. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:313–322.
4. McFaul P, Dornan J, Lamki H, Boyle D. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:861–867.
5. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2788–2794.
6. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521.
7. Avila WS, Rossi EG, Ramirez JA, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135–142.
8. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with heart disease. *Circulation* 2002;105:2179–2184.
9. Rayburn W. Mitral valve prolapse and pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N, eds. *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Disease*, 3rd ed. Wiley-Liss, New York, 1998, pp. 175–182.
10. Zuber M, Gautschi N, Oechslin E, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart* 1999;81:271–275.
11. Lao T, Sermer M, MacGee L, et al. Congenital aortic stenosis and pregnancy—a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:540–545.
12. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1386–1389.
13. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309–314.
14. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1728–1733.
15. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673–2676.
16. Clarkson P, Wilson N, Neutze J, et al. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:190–193.
17. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999;81:276–277.
18. Canobbio M, Malr D, van der Velde M, Koos B. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:763–767.
19. Rossiter J, Repke J, Morales A, et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1599–1606.
20. Shores J, Berger K, Murphy E, Pyletitz R. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term  $\beta$ -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335–1341.
21. Gleicher N, Midwilt J, Hochberg D, Jaffin H. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:721–741.
22. Welss B, Zemp L, Salfert R, Hess O. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650–1657.
23. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893–899.

24. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1382-1385.
25. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
26. Helewa M, Burrows R, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-725.
27. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-155.
28. Moutquin J, Gamer P, Burrows R, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Non-pharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:907-919.
29. Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:1245-1254.
30. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-445.
31. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-1189.
32. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J, et al. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:189-195.
33. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-1571.
34. Avila WS, de Carvalho ME, Tschaen CK, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:484-493.
35. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588.
36. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643-1653.
37. Czeizel A. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996;62:179-183.
38. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998;82:581-621.
39. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Algot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493-1531.
40. Magee LA, Downar E, Sermer M, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307-1311.
41. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martinoli E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neo-natal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001;24:116-130.
42. Natale A, Davidson T, Geiger M, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808-2812.
43. Cotrufo M, De Feo M, De Sano LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
44. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
45. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:1225-1315.
46. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative. *Lancet* 1994;343:619-629.
47. Magee LA, Orstein MP, von Dadelzen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-1336.
48. Magee LA, Schick B, Donnentfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-828.
49. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002863.
50. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
51. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-135.
52. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-432.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588.
- Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:1225-1315.
- Helewa M, Burrows R, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-725.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-1189.
- Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673-2676.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-445.
- Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with heart disease. *Circulation* 2002;105:2179-2184.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-521.
- Weiss B, Zemp L, Seifert B, Hess O. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-1657.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД	— артериальное давление
АС	— аортальный стеноз
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ОАП	— открытый артериальный проток
НУНА	— New York Heart Association; Нью-Йоркская ассоциация сердца



*Michael W. Rich, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

В 20 столетии в американской популяции произошли колоссальные демографические изменения. Средние показатели ожидаемой продолжительности жизни в момент рождения увеличились примерно с 49 лет в 1900 году до 80 лет в настоящее время. В результате этого в популяции существенно увеличились абсолютное число лиц пожилого возраста и их относительная часть в популяции. Ожидается, что такие тенденции сохранятся и в этом столетии. Особенно нужно отметить, что наиболее быстро растущим сегментом популяции США являются «старейшие» индивидуумы — люди в возрасте 85 лет и старше.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти и серьезной инвалидизации в США. Возраст непропорционально большого числа лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет более 65 лет. Действительно, у 70% лиц в возрасте старше 70 лет имеется клинически манифестированное сердечно-сосудистое заболевание (включая гипертензию). Кроме этого, 84% всех смертей, являющихся следствием сердечно-сосудистого заболевания, случаются у пациентов в возрасте старше 65 лет, а 64% — старше 75 лет. Около 65% всех сердечно-сосудистых госпитализаций и все большая часть процедур на сердце и сосудах также приходится на пожилых лиц (табл. 1).

Именно по этим причинам практикующему врачу важно понимать, какие эффекты оказывает возраст на сердечно-сосудистую систему, иметь практические знания о сердечно-сосудистых препаратах, используемых у пожилых пациентов, а также понимать ограничения имеющихся данных для лечения пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ**

Возраст ассоциируется с диффузными изменениями структуры и функции сердечно-сосудистой системы (табл. 2) (1). С клинической точки зрения возраст имеет следующие принципиальные эффекты:

- Повышение жесткости сосудов, в результате чего повышается сопротивление выбросу крови из левого желудочка;
- Нарушение наполнения желудочков, являющееся следствием изменения расслабления и снижения податливости желудочков;
- Снижение реактивности в ответ на  $\beta$ -адренергическую стимуляцию;
- Снижение способности увеличивать продукцию аденозинтрифосфата в ответ на повышенную потребность в нем;
- Нарушение эндотелиальной функции;
- Прогрессирующее снижение функции синусового узла.

**Таблица 1**  
**Основные сердечно-сосудистые процедуры в зависимости от возраста (2000 год)**

	<45 лет		45–64 года		≥65 лет	
	Кол-во <sup>а</sup>	%	Кол-во <sup>а</sup>	%	Кол-во <sup>а</sup>	%
Катетеризация сердца	122	(9,3)	550	(41,7)	646	(49,0)
Чрескожная коронарная реваскуляризация	62	(6,1)	437	(42,7)	524	(51,2)
Аортокоронарное шунтирование	17	(3,3)	216	(41,6)	286	(55,1)
Постоянный водитель ритма	–	ДО	20	(13,4)	129	(86,6)
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	–	ДО	10	(31,2)	22	(68,8)
Каротидная эндартерэктомия	–	ДО	32	(26,0)	91	(74,0)

<sup>а</sup>В тысячах. ДО — данные отсутствуют. (Адаптировано из источника 111.)

**Таблица 2**  
**Влияние старения на сердечно-сосудистую систему**

#### **Макроанатомия**

Увеличение толщины стенки левого желудочка  
Уменьшение размера полости левого желудочка  
Утолщение и склероз эндокарда  
Увеличение размера левого предсердия  
Фиброз и склероз сердечных клапанов  
Увеличение количества эпикардального жира

#### **Гистология**

Повышенное отложение липидов и амилоида  
Повышенная дегенерация коллагена и фиброз  
Кальцификация фиброзного скелета, клапанных колец и коронарных артерий  
Уменьшение в объеме миокардиальных волокон с фокальной гипертрофией  
Уменьшение количества митохондрий, изменения их мембран  
Снижение соотношения размеров ядро/миофибриллы

#### **Биохимические изменения**

Уменьшение эластичности белков  
Многочисленные изменения активности и содержания ферментов, влияющие на большинство метаболических путей, без изменений активности миозиновой АТФазы  
Снижение синтеза катехоламинов, особенно норадреналина  
Снижение синтеза ацетилхолина

#### **Проводящая система**

Дегенерация пейсмейкерных клеток в синусовом узле и переходных клеток  
Снижение количества проводящих клеток в АВ узле и системе волокон Гиса–Пуркинье  
Увеличение количества соединительной ткани, жира и амилоида  
Усиление кальцификации вокруг волокон проводящей системы

#### **Сосудистая система**

Сниженная растяжимость артерий большого и среднего калибра  
Аорта и мышечные артерии становятся расширенными, удлинненными и извилистыми  
Увеличение толщины сосудистой стенки  
Увеличение количества соединительной ткани и кальцификатов

#### **Вегетативная нервная система**

Снижение реактивности к стимуляции β-адренергических рецепторов  
Увеличение количества циркулирующих катехоламинов, снижение количества катехоламинов в тканях  
Снижение количества α-адренергических рецепторов в левом желудочке  
Снижение холинергической реактивности  
Снижение реакции на пробу Вальсальвы и стимуляцию барорецепторов  
Снижение вариабельности сердечного ритма

АВ — атриовентрикулярный.

Все эти изменения у пожилых пациентов влияют на выраженность заболевания, клинические проявления и ответ на терапию. Таким образом, с увеличением возраста повышенная жесткость сосудов способствует прогрессирующему повышению систолического артериального давления (АД). В свою очередь, систолическая



гипертензия у пожилых лиц является ключевым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и инсульта.

Нарушение диастолического наполнения, характерная черта старения сердечно-сосудистой системы, вызвано увеличенным отложением коллагена в интерстиции миокарда, компенсаторной гипертрофией миоцитов и измененным притоком кальция в клетки, ведущим к нарушению расслабления в период ранней диастолы. Эти изменения приводят к снижению наполнению левого желудочка в ранней диастоле и в середине диастолы. Они сопровождаются повышенной зависимостью от сокращения предсердия для оптимизации конечно-диастолического объема левого желудочка. Клинические последствия таких изменений включают прогрессирующее увеличение распространенности фибрилляции предсердий и синдрома сердечной недостаточности при нормальной систолической функции левого желудочка, а также снижение способности увеличивать ударный объем через механизм Франка-Старлинга (2).

Воздействие сниженной реактивности на  $\beta$ -адренергическую стимуляцию включают линейное снижение максимальной достижимой частоты сердечных сокращений (ЧСС) приблизительно на 10 ударов за каждые 10 лет жизни, снижение способности увеличивать сократимость, а также нарушения опосредованной через  $\beta_2$ -рецепторы вазодилатации. Все вместе указанные эффекты существенно снижают способность сердца пожилого пациента увеличивать сердечный выброс при необходимости. Эта способность еще больше ограничивается невозможностью сердечных митохондрий максимально увеличивать продукцию АТФ в ответ на увеличение потребности в энергии.

Нарушения эндотелиальной функции способствуют развитию атеросклероза и ограничивают вазодилатацию коронарных артерий, снижая, таким образом, максимальный коронарный кровоток. Эти изменения у пожилых лиц вызывают склонность к возникновению ИБС, и также снижают порог возникновения коронарной ишемии.

И, наконец, дегенеративные изменения в синусовом узле и проводящих тканях предсердий приводят к повышению распространенности с увеличением возраста «синдрома слабости синусового узла» и повышают склонность пожилых лиц к развитию наджелудочковых тахикардий, особенно фибрилляции предсердий. Как показано в таблице 1, более чем 80% постоянных водителей ритма имплантируются лицам в возрасте старше 65 лет. Дисфункция синусового узла является наиболее распространенным показанием для установления водителя ритма.

Помимо связанных с возрастом изменений сердечно-сосудистой системы, наблюдаются также важные изменения функции почек, легких, нейрогуморальной системы и гемостатической функции, которые имеют важные клинические последствия для пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 3). Пожилые пациенты также подвержены многочисленным медицинским, поведенческим, психосоциальным и финансовым влияниям, которые могут оказывать влияние на симптомы, приверженность к назначенному лечению и общий прогноз. И, наконец, возраст ассоциируется с существенными изменениями всасывания, распределения, метаболизма и выведения практически всех препаратов.

## **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА**

Основные факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний подобны у пациентов старшего возраста и более молодых, но относительная значимость некоторых факторов риска (таких как курение и гиперхолестеринемия) с возрастом снижается. В то же время, если учесть, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом увеличивается, клиническая значимость этих факторов риска с увеличением возраста сохраняется или даже усиливается.

**Таблица 3**  
**Влияние старения на другие органы и системы**

---

<b>Почки</b>
Постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации, ~ 8 см <sup>3</sup> /мин/10 лет
Нарушение водно-электролитного гомеостаза
<b>Легкие</b>
Снижение вентиляционной способности
Увеличение несоответствия между вентиляцией и перфузией
<b>Нейрогуморальная система</b>
Снижение ауторегуляторных способностей к перфузии головного мозга
Снижение рефлекторной реактивности
Нарушение механизма жажды
<b>Система гемостаза</b>
Повышение уровней факторов коагуляции
Повышение активности тромбоцитов и их способности к агрегации
Повышение уровней воспалительных цитокинов и С-реактивного белка
Повышение уровней ингибиторов фибринолиза и ангиогенеза

---

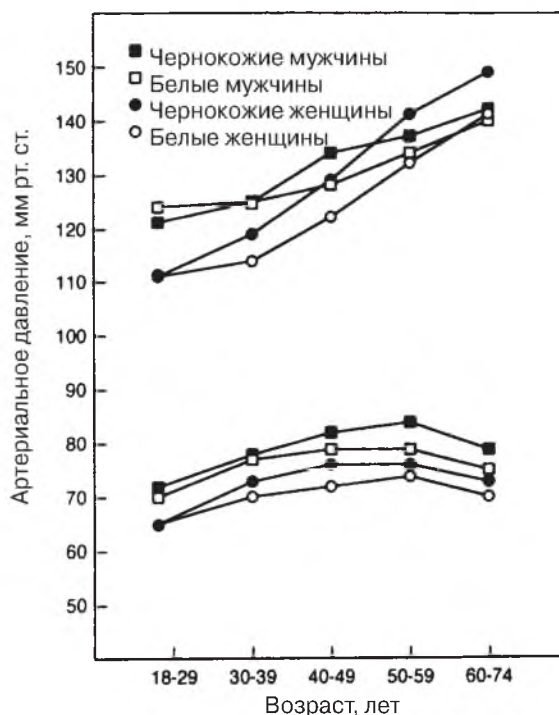
### **Оносительный риск по сравнению с атрибутивным риском**

Понятие *относительного риска* относится к вероятности того, что у лица с определенным фактором риска возникнет специфическое заболевание по сравнению с лицом без этого фактора риска. Понятие *атрибутивного риска* относится к реальному числу случаев заболевания, которые возникли вследствие наличия специфического фактора риска. Таким образом, атрибутивный риск отражает как относительный риск, так и распространенность заболевания. Он обеспечивает более точную оценку модификации потенциального влияния фактора риска (то есть число случаев, которых удалось избежать путем эрадикации определенного фактора риска). Это можно перефразировать по-другому: поскольку у пожилых лиц имеется более высокий риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания, потенциальная польза от лечения специфического фактора риска часто больше у пожилых пациентов, чем у молодых, несмотря на то, что относительный риск у пожилых может быть более низким.

### **Гипертензия**

Как показано на рисунке 1, систолическое АД повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, тогда как диастолическое имеет тенденцию достигать пика и плато в среднем возрасте, а после этого незначительно снижается в более старшем возрасте. Хотя уровни систолического и диастолического АД представляют в пожилом возрасте независимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания, систолическая гипертензия более распространена и является более мощным фактором риска.

На сегодня проведены, по крайней мере, 10 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых оценивались эффекты антигипертензивной терапии у пожилых пациентов (табл. 4) (3–13). Предметом изучения у шести исследованиях была диастолическая гипертензия (3–9). В трех исследованиях включали пациентов с изолированной систолической гипертензией (10–12), а в одно — либо с систолической, либо с диастолической гипертензией (13). Эти исследования убедительно доказали, что лечение систолической и диастолической гипертензии у пожилых лиц существенно снижает частоту развития инсульта, ИБС и сердечной недостаточности. Кроме этого, положительные эффекты лечения диастолической гипертензии сохраняются, по крайней мере, до возраста



**Рис. 1.** Среднее систолическое и диастолическое артериальное давление в популяции США в зависимости от возраста, пола и расы: NHANES III. (Из источника 112, воспроизведено с разрешения. Copyright 1995 Lippincott Williams & Wilkins.)

80 лет, тогда как положительные эффекты лечения систолической гипертензии — по крайней мере, до 90 лет.

Лечение гипертензии у пожилых и молодых пациентов имеет схожий характер (14). Однако пожилые пациенты более чувствительны к побочным эффектам препаратов. Поэтому лечение обычно должно начинаться с более низких доз препаратов и необходимо более тщательное наблюдение в динамике, чтобы оценить его эффективность и переносимость.

### Гиперлипидемия

У мужчин уровни общего холестерина обычно достигают пика в позднем среднем возрасте, а в более старшем возрасте умеренно снижаются (15). При отсутствии заместительной терапии эстрогенами уровни холестерина у женщин после менопаузы быстро повышаются и после 60 лет превышают таковые у мужчин. Во Фремингемском исследовании сердца значимость уровня общего холестерина как фактора риска возникновения ИБС с возрастом уменьшалась. Однако соотношение общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности оставалось сильным независимым фактором риска как у мужчин, так и у женщин пожилого возраста (16). Подобные данные в других исследованиях подтверждают важность гиперлипидемии как сердечно-сосудистого фактора риска у пожилых людей.

В исследовании HPS использование симвастатина в дозе 40 мг в сутки ассоциировалось с существенным снижением частоты смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов с наличием сосудистого заболевания или диабета в возрасте 40–80 лет. При этом положительные эффекты были подобными у пожилых и более

**Таблица 4**  
**Исследования антигипертензивной терапии у пожилых лиц**

			Снижение риска (%)			
			ЦВС	ИБС	ЗСН	Все ССЗ
Австралийское (3)	582	60–69	33%	18%	НД	31%
EWPRHE (4)	840	>60	36%	20%	22%	29%
Cooper (5)	884	60–79	42%	–3%	32%	24%
STOP-HTN (6)	1627	70–84	47%	13%	51%	40%
MRC (7)	4396	65–74	25%	19%	НД	17%
HDFP (8, 9)	2374	60–69	44%	15%	НД	16%
SHEP (10)	4736	≥60	33%	27%	55%	32%
Syst-Eur (11)	4695	≥60	42%	26%	36%	31%
STONE (13)	1632	60–79	57%	6%	68%	60%
Syst-China (12)	2394	≥60	38%	33%	38%	37%

ЦВС — цереброваскулярное событие; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; НД — нет данных. EWPRHE — European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; HDFP — Hypertension Detection and Follow-up Program; MRC — Medical Research Council; SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program; STONE — Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly; STOP-HTN — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China — Systolic Hypertension in China; Syst-Eur — Systolic Hypertension in Europe.

молодых пациентов (17). Позже исследование PROSPER показало, что правастатин в дозе 40 мг в сутки снижал на 15% риск развития ИМ, инсульта или смерти вследствие ИБС у пациентов в возрасте от 70 до 82 лет с установленным сосудистым заболеванием, диабетом, гипертензией или таким фактором риска, как курение (18). Специфический относительно возраста анализ в подгруппах из нескольких более ранних исследований также обеспечивает убедительные доказательства того, что лечение ингибитором ГМГ-КоА редуктазы (статином) уменьшает смертность и частоту нефатальных коронарных событий у пациентов в возрасте до 75 лет включительно (19–22). Основываясь на данных этих исследований, рекомендуется использовать ингибитор ГМГ-КоА редуктазы в сочетании с соответствующей низкожировой диетой у пожилых пациентов с клиническими данными о наличии ИБС, заболевания периферических артерий или превалирующих факторов риска, у которых отсутствуют другие серьезные заболевания, существенно ухудшающие прогноз выживания.

### Диабет

Распространенность диабета увеличивается с возрастом, достигая 20% у людей в возрасте более 65 лет. Диабет встречается несколько чаще у пожилых мужчин, чем у женщин, а также у афроамериканцев и испанцев, по сравнению с кавказцами (лицами белой расы). Диабет остается мощным независимым фактором риска ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста. Во Фремингемском исследовании сердца относительный риск возникновения ИБС у мужчин с диабетом в возрасте старше 65 лет составлял 1,4, тогда как у женщин — 2,1. Как у мужчин, так и у женщин риск возникновения ИБС у пациентов с диабетом больше в возрасте старше 65 лет, чем у более молодых лиц.

Лечение диабета у молодых и пожилых пациентов не отличается. Кроме поддержания эффективного контроля глюкозы, при наличии гипертензии нужно достигать целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст. (14). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности должен быть снижен до <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (23), вес должен поддерживаться в нормальном диапазоне (индекс массы тела < 25 кг/м<sup>2</sup>). Необходимо поощрять регулярные физические нагрузки и прилагать максимальные

**Таблица 5**  
**Влияние ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы на коронарные события**

	Снижение риска (%)		
	<i>N</i>	Коронарные события	Смерть
4S (19)			
< 65 лет	3423	34%	28%
65–70 лет	1021	34%	34%
CARE (20)			
< 65 лет	2876	19%	–11%
65–75 лет	1283	32%	45%
LIPID (21)			
< 65 лет	5500	23%	НД
65–75 лет	3514	21%	НД
AFCAPS/TexCAPS (22)			
≤ медианы возраста <sup>a</sup>	3425	46%	НД
> медианы возраста	3180	30%	НД

<sup>a</sup>57 лет у мужчин, 62 года у женщин.

4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE — Cholesterol and Recurrent Events; LIPID — Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS/TexCAPS — Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; НД — нет данных.

усилия для отказа от курения. Как уже отмечалось ранее, исследование HPS обеспечивает убедительные доказательства того, что терапия статином снижает смертность и частоту нефатальных сосудистых событий у пожилых пациентов с диабетом (17, 24). Кроме этого, данные исследования HOPE свидетельствуют, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эффективен относительно снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с диабетом в возрасте старше 55 лет (25, 26).

### **Курение**

Распространенность курения снижается с возрастом вследствие связанной с курением смертности, а также успеха программ, направленных на отказ от курения. Тем не менее, продолжающееся у пожилых лиц курение остается важным фактором риска развития ИМ и инсульта. Кроме этого, имеются убедительные доказательства того, что прекращение курения оказывает положительный эффект во всех возрастных группах. Например, в регистре CASS у пациентов с ИБС в возрасте свыше 70 лет, продолжавших курить, в 3,3 раза был выше риск смерти и в 2,9 раза — риск смерти или ИМ на протяжении 6-летнего периода наблюдения в динамике, по сравнению с пациентами, которые прекратили курить (27).

Эффективность программ прекращения курения, заместительной терапии никотином, а также других препаратов (например бупропиона) у пожилых курильщиков не установлена. Однако пожилые курильщики обычно более восприимчивы к советам врачей, чем более молодые пациенты. Кроме этого, мотивация к прекращению курения часто достигает пика после первого сердечно-сосудистого события. В случае возникновения такого события особый акцент на важности прекращения курения нужно делать у пациентов всех возрастных групп.

### **Другие факторы риска**

Такие факторы, как гипертрофия левого желудочка, физическая неактивность, ожирение, а также повышенные уровни С-реактивного белка, фибриногена и гомоцистеина, ассоциируются у пожилых мужчин и женщин с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания. Помимо этого, данные Cardiovascular

Health Study свидетельствуют о том, что повышение толщины комплекса интима-медия сонной артерии и индекс давления лодыжка-плечо менее 0,9 являются предикторами повышенного риска сердечно-сосудистых событий у пожилых лиц (28). Как влияет коррекция этих факторов риска у пожилых пациентов, пока не установлено.

## **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

### ***Острый инфаркт миокарда***

Частота острого ИМ повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В 1999 году в США 61,4% пациентов, госпитализированных с диагнозом острый ИМ, имели возраст старше 65 лет, 36,8% — старше 75 лет. Показатели смертности от ИМ увеличиваются с возрастом; 84% смертей вследствие острого ИМ возникают у пациентов в возрасте старше 65 лет, тогда как 60% — старше 75 лет. Половину пациентов с острым ИМ в возрасте старше 65 лет составляют женщины, и ИМ является ведущей причиной смерти у мужчин и женщин в этой возрастной группе.

### **Клинические проявления**

У пациентов с острым ИМ в возрасте старше 75 лет намного реже испытывают типичный ишемический дискомфорт в грудной клетке. Наиболее распространенным начальным симптомом у пациентов в возрасте свыше 80 лет является одышка (29). Чрезмерная потливость в пожилом возрасте возникает не так часто. Более распространены неспецифические неврологические симптомы, такие как головокружение, замешательство или синкопе. Они могут быть основными проявлениями острого ИМ примерно у 20% пациентов в возрасте старше 85 лет.

У пожилых пациентов с острым ИМ при поступлении ЭКГ часто является недиагностической, поскольку у них до ИМ уже были сердечно-сосудистые нарушения (например искусственный водитель ритма, полная блокада левой ножки пучка Гиса или гипертрофия левого желудочка). Кроме того, в данной группе пациентов часто возникает ИМ без элевации сегмента ST. Сочетание атипичных симптомов и недиагностической ЭКГ значительно затрудняет диагностику, если не относиться к этому с высокой степенью подозрения. Отсутствие уверенности в диагнозе также обуславливает низкую частоту применения у пожилых пациентов реперфузионной терапии и других эффективных вмешательств.

Помимо повышенной смертности, у пожилых пациентов с острым ИМ есть большая вероятность возникновения сердечной недостаточности, гипотензии, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости, разрыва миокарда и кардиогенного шока. Хотя желудочковые аритмии также более распространены у пожилых пациентов, возникновение у них первичной фибрилляции желудочков менее вероятно.

### **РЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ**

В многочисленных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, завершенных в 1980-х годах, установлена эффективность фибринолитической терапии для снижения смертности у пациентов с острым ИМ в возрасте до 75 лет. Однако роль фибринолиза у пациентов в возрасте старше 75 лет являлась неоднозначной (30, 31). В недавнем повторном анализе данных из Fibrinolytic Therapy Trialists' подтверждено, что фибринолитическая терапия ассоциируется с более низкими показателями смертности у пациентов в возрасте старше 75 лет с острым ИМ с элевацией сегмента ST или полной блокадой левой ножки пучка Гиса, госпитализированных в пределах 12 часов от начала симптомов (табл. 6) (32).

Абсолютное положительное влияние на смертность, определяемое числом спасенных жизней на 1000 пролеченных пациентов, у пациентов в возрасте старше 75 лет было в 2 раза больше, чем в возрасте до 55 лет, и было подобно таковому в возрастной группе 55–74 года (32).

Внутричерепное кровоизлияние возникает у 0,3–0,5% пациентов, получающих фибринолитическую терапию по поводу острого ИМ, однако риск этого осложнения у пожилых лиц увеличивается. У пациентов с острым ИМ, получающих фибринолитическую терапию, несколько более часто возникают другие виды серьезных кровотечений, но их риск не зависит от возраста (33).

Выбор фибринолитического препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет остается неоднозначным. В исследовании GUSTO-I применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рт-АП) ассоциировалось у пациентов в возрасте старше 75 лет с несколько более низкими показателями смертности, чем при применении стрептокиназы (соответственно 19,3 и 20,6%), но отличие не было статистически значимым (34). Кроме этого, применение рт-АП ассоциировалось в этой возрастной группе с большим количеством внутричерепных кровоизлияний (соответственно 2,1 и 1,2%,  $p < 0,05$ ).

Эффективной альтернативой тромболитической терапии у пациентов с острым ИМ является чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА). Это вмешательство ассоциируется с повышением частоты проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии и меньшим количеством внутричерепных кровоизлияний, по сравнению с тромболизом. Среди 300 пациентов в возрасте старше 70 лет, участвовавших в исследовании GUSTO-IIb, в котором сравнивалось применение ЧТКА и рт-АП у пациентов с острым ИМ, случаи смерти, реинфаркта или инвалидизирующего инсульта возникали реже у пациентов, рандомизированных для выполнения ЧТКА (35). Позже в небольшом рандомизированном исследовании с участием 87 пациентов с острым ИМ в возрасте 75 лет и старше de Voeg и соавторы установили, что ЧТКА ассоциировалась с улучшением клинических исходов, по сравнению со стрептокиназой (36). Эти данные позволяют предположить, что первичная ЧТКА может быть предпочтительной стратегией реперфузии у отобранных соответствующим образом пожилых пациентов с острым ИМ. Однако на сегодня в исследования включили очень небольшое число пациентов в возрасте старше 80 лет, и роль ЧТКА в этой возрастной группе остается неопределенной.

## Аспирин

В исследовании ISIS-2 с участием 3411 пациентов с острым ИМ в возрасте старше 70 лет назначение 162,5 мг аспирина ежедневно ассоциировалось со снижением смертности на 35-й день заболевания на 21% (37). Более того, абсолютная польза аспирина увеличивалась с возрастом: с 1,0% у пациентов в возрасте до 60 лет до 4,7% у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Длительное применение аспирина после ИМ уменьшает частоту смерти, реинфаркта или инсульта примерно на 25% у пациентов всех возрастных групп.

## Клопидогрель

Добавление клопидогреля к аспирину уменьшает риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в течение 12 месяцев после госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или ИМ без элевации сегмента ST примерно на 20%, по сравнению с одним аспирином. При этом абсолютная польза лечения была сходной

Таблица 6

**Влияние фибринолитической терапии на показатели смертности через 35 дней у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST или полной блокадой левой ножки пучка Гиса, госпитализированных в течение 12 часов от начала симптомов: повторный анализ данных из Fibrinolytic Therapy Trialists<sup>1</sup>**

Возраст (лет)	Кол-во пациентов	Смертность, контроль	Смертность, фибринолиз	Снижение относительного риска	Число сохраненных жизней на 1000 пациентов
<55	10 047	5,4%	3,8%	29,6%	16
55–64	12 252	10,7%	8,1%	24,3%	26
65–74	10 053	19,0%	15,0%	21,1%	40
≥75	3322	29,4%	26,0%	11,6%	34

у пациентов моложе и старше 65 лет (38). Роль клопидогреля у пациентов в возрасте старше 75 лет и у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST остается неопределенной, и соотношение стоимость/эффективность для рутинной терапии клопидогрелем также не определено (39).

## ГЕПАРИН

Хотя пожилые пациенты с острым ИМ часто получают гепарин внутривенно, положительный эффект такого лечения не доказан. В исследовании с участием 6935 пациентов, застрахованных в системе Medicare и госпитализированных по поводу острого ИМ, использование гепарина ассоциировалось с большим количеством кровотечений и увеличением длительности пребывания в стационаре. В то же время, не было выявлено доказательств положительного воздействия на смертность или частоту реинфарктов (40).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ), такие как эноксапарин и дальтепарин, имеют несколько преимуществ, по сравнению с обычным нефракционированным гепарином (НФГ). По данным недавних исследований, эти препараты улучшают клинические исходы у пациентов с нестабильными коронарными синдромами, включая пожилых лиц (41–43). На основании данных этих исследований в настоящее время при лечении пациентов с острым ИМ или нестабильной стенокардией предпочитают НМГ, а не внутривенный НФГ.

## ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ IIb-IIIa

Использование ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) позволяет улучшить клинические исходы у отдельных категорий пациентов в возрасте до 75 лет (44–48), однако роль этих препаратов у пожилых пациентов определена не столь четко. Например, в исследовании с участием более 10 000 пациентов эптифибатид способствовал снижению риска смерти или нефатального ИМ у пациентов до возраста 80 лет включительно, однако привел к увеличению частоты событий у пациентов в возрасте старше 80 лет (48). В другом исследовании с участием 1915 пациентов применение тирофибана ассоциировалось с улучшением клинических исходов у пациентов моложе или старше 65 лет, но об исходах у пациентов в возрасте старше 75 лет не упоминалось (47). На основании имеющихся сегодня доказательств добавление ингибиторов GP IIb-IIIa к аспирину и гепарину рекомендуется для пациентов с острым ИМ, у которых предполагается чрескожное коронарное вмешательство. Лечение либо эптифибатидом, либо тирофибаном также рекомендуют пациентам с высоким риском, включая лиц в возрасте старше 75 лет, которым не



планируется раннее выполнение катетеризации сердца. Однако следует отметить, что риск развития кровотечения увеличивается с возрастом, и это может ослаблять положительный эффект ингибиторов GP IIb-IIIa у пациентов старческого возраста.

### **ВАРФАРИН**

Длительное применение варфарина после острого ИМ снижает риск смерти, реинфаркта и инсульта у пожилых пациентов (49). В двух недавних исследованиях комбинация аспирина и полной дозы варфарина имела преимущества, по сравнению с одним аспирином, в уменьшении частоты повторных событий после ИМ (50, 51). Однако комбинированная терапия ассоциировалась с повышением риска развития кровотечений, и в эти исследования включили очень небольшое количество пациентов в возрасте старше 75 лет. Именно по этим причинам использование варфарина у лиц старческого возраста обычно ограничено пациентами, которые не переносят аспирин, а также у которых есть четкие показания для длительной антикоагулянтной терапии (например хроническая фибрилляция предсердий).

### **БЕТА-БЛОКАТОРЫ**

В таблице 7 обобщены данные трех больших рандомизированных исследований, в которых оценивалось использование внутривенных  $\beta$ -блокаторов у пациентов с острым ИМ (52). У пожилых пациентов внутривенные  $\beta$ -блокаторы снизили смертность на 23%, но у молодых пациентов существенного эффекта не выявили. В этих исследованиях  $\beta$ -блокаторы также способствовали снижению частоты возникновения наджелудочковых и желудочковых аритмий, а также повторных ишемических событий. Хотя эти исследования были проведены до внедрения в клиническую практику методов реперфузионной терапии, их результаты могут применяться и сейчас, поскольку большинство пожилых пациентов с острым ИМ не получают тромболитической терапии и им не выполняется первичная ЧТКА.

Длительная терапия  $\beta$ -блокаторами также ассоциируется с более выраженным положительным эффектом у пожилых пациентов, по сравнению с молодыми (6,0 спасенных жизней по сравнению с 2,1 на 100 пролеченных пациентов) (52). Кроме того, поскольку частота событий более высокая у пожилых лиц, терапия  $\beta$ -блокаторами имеет у них лучшее соотношение стоимость/эффективность, по сравнению с молодыми.

### **НИТРАТЫ**

Нитраты могут безопасно назначаться большинству пожилых пациентов с острым ИМ. Данные исследования GISSI-3 свидетельствуют о том, что ранняя терапия трансдермальным нитроглицерином у пациентов в возрасте старше 70 лет ассоциируется с благоприятными изменениями показателей смертности и суммарного числа случаев смерти, сердечной недостаточности или тяжелой дисфункции левого желудочка (53). Роль длительной терапии нитроглицерином после ИМ не установлена.

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

В исследовании GISSI-3 лечение лизиноприлом, начатое в пределах 24 часов от начала симптомов острого ИМ, уменьшило у пациентов в возрасте старше 70 лет суммарное число случаев смерти, сердечной недостаточности или тяжелой дисфункции левого желудочка уменьшилось на 17% (53). Подобным образом у пациентов с передним ИМ, не получавших тромболитический препарат, раннее лечение зофеноприлом уменьшило частоту смерти или тяжелой сердечной недостаточности

**Таблица 7**  
**Смертность в трех больших исследованиях внутривенного введения**  
 **$\beta$ -адреноблокаторов: результаты сгруппированы по возрасту (N = 23 200)**

	<i>Молодые больные</i> <i>(n = 14 687)</i>	<i>Пожилые больные</i> <i>(n = 8513)</i>
Смертность		
Контрольная группа	2,6%	8,9%
Группа $\beta$ -адреноблокаторов	2,5%	6,9%
Снижение смертности	5,0%	23,2%
Сохраненные жизни на 100 пациентов	0,1	2,1
Величина P	Н/д	0,0005

Н/д — недостоверно.

на 34%. Абсолютная польза у пациентов в возрасте старше 65 лет была в 3 раза больше, чем у более молодых пациентов (54).

У пациентов с острым ИМ, осложненным сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ ), длительная терапия ингибитором АПФ способствовала уменьшению смертности, частоты госпитализаций и замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. Положительные эффекты лечения были, по крайней мере, настолько же выраженными у пожилых лиц, как и у более молодых пациентов (55, 56). В исследовании AIRE положительное влияние рамиприла на смертность было ограничено пожилыми пациентами (56). Поскольку у пожилых пациентов имеется более высокий риск развития индуцированной препаратом гипотензии и дисфункции почек, использование этих препаратов должно тщательно контролироваться.

### **АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА**

Эплеренон является селективным антагонистом альдостерона. При применении этого препарата уменьшалась смертность и частота сердечно-сосудистых госпитализаций после острого ИМ у пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью (58). Хотя эффективность эплеренона была подобной у молодых и более пожилых пациентов, роль этого препарата и других антагонистов альдостерона при рутинном лечении пожилых пациентов после ИМ еще требуется установить.

### **АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Для антиаритмических препаратов не было показано снижения смертности или улучшения клинических исходов у пожилых пациентов с ИМ, и рутинное использование этих препаратов не рекомендуется.

### ***Инфаркт миокарда без элевации сегмента ST***

Частота развития ИМ без элевации сегмента ST возрастает с увеличением возраста пациентов и составляет более 50% всех случаев острого ИМ у пациентов в возрасте старше 70 лет. Хотя кратковременный прогноз после ИМ без элевации ST более благоприятный, чем после ИМ с элевацией сегмента ST, у пациентов с ИМ без элевации ST в динамике имеется повышенный риск реинфаркта и смерти.

В целом лечение ИМ без элевации ST не отличается у молодых и пожилых пациентов (см. раздел 26). Недавние исследования показали, что чрескожная или хирургическая реваскуляризация у пациентов с высоким риском, включая пожилых, ассоциируется с улучшением показателей клинических исходов, по сравнению с таковыми при консервативном лечении (59–61).

## Хроническая ишемическая болезнь сердца

ИБС очень распространена у пожилых лиц, и более половины всех госпитализаций по поводу стенокардии приходится на пожилых пациентов. У пожилых пациентов с ИБС обычно имеется более распространенное поражение коронарных артерий, по сравнению с молодыми пациентами. У них с большей вероятностью встречается многососудистое поражение и поражение основного ствола левой коронарной артерии. Поскольку пожилые пациенты обычно в большей степени ведут сидячий образ жизни, чем молодые, у них с большей вероятностью течение заболевания происходит бессимптомно или с минимальными симптомами, несмотря на наличие более выраженной ИБС. У пожилых пациентов также чаще, чем у молодых, встречается немая ишемия и ИМ.

Лечение хронической ИБС не отличается у пожилых и молодых пациентов (см. раздел 25) и в этом разделе рассматриваться не будет. Однако есть необходимость в кратком обсуждении процедур реваскуляризации.

### ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ КОРОНАРНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Как показано в таблице 1, более чем 50% всех процедур ЧТКА в США выполняются у пациентов в возрасте старше 65 лет. По сравнению с молодыми пациентами, пожилые пациенты, направляемые на ЧТКА, с большей вероятностью являются женщинами, имеют более тяжелые симптомы, более выраженную коморбидность и более сложные «целевые» поражения коронарных артерий (62). Наряду со связанным с возрастом снижением сердечно-сосудистого резерва, указанные факторы обуславливают повышенную заболеваемость и смертность пожилых пациентов, которым выполняются такие процедуры. Особенно это касается пациентов в возрасте старше 80 лет; у которых госпитальная смертность после выполнения планового ЧТКА составляет от 1 до 7% (62). Несмотря на хорошие показатели позднего выживания после успешной ЧТКА, у пожилых пациентов чаще, чем у молодых, возникает рецидивирующая стенокардия, что объясняется неполной реваскуляризацией.

### АОРТКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Более 50% всех операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) в США выполняются у пациентов в возрасте старше 65 лет. Как и при ЧТКА, пожилые пациенты, направляемые на АКШ, с большей вероятностью являются женщинами, имеют более тяжелое поражение коронарных артерий, более выраженную симптоматику и более выраженную коморбидность, чем молодые пациенты. Показатели периоперационной смертности у пациентов в возрасте старше 75 лет, которым выполняется изолированное АКШ, составляют от 5 до 10%, по сравнению с 1–2% у пациентов в возрасте до 65 лет (63). У пожилых пациентов также более высокая частота периоперационных осложнений, таких как фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инсульт, кровотечение, когнитивная дисфункция, респираторные нарушения и почечная недостаточность. В результате этого продолжительность пребывания в стационаре пожилых пациентов после операции существенно больше. Несмотря на все эти проблемы, отдаленные результаты после операции АКШ у пожилых пациентов отличные. У 90% пациентов достигается длительное улучшение симптомов, и большинство сообщают об улучшении функциональной способности и качества жизни. Кроме этого, недавнее рандомизированное исследование сравнения АКШ с медикаментозной терапией у пожилых пациентов с симптомной стенокардией

показало, что АКШ оказывает более благоприятный эффект на симптомы и качество жизни, чем медикаментозная терапия (64).

## ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

### Аортальный клапан

Достаточно выраженный, чтобы оправдать хирургическое вмешательство, аортальный стеноз возникает у 2–3% лиц в возрасте старше 75 лет. Протезирование аортального клапана является в этой возрастной группе второй по распространенности (после АКШ) большой операцией на сердце (65, 66). В большинстве таких случаев в основе поражения аортального клапана лежат связанные с возрастом дегенеративные изменения, возникающие в нормальном трехстворчатом аортальном клапане. Другие причины включают врожденный двустворчатый клапан и ревматическое заболевание.

Аортальный стеноз у пожилых лиц часто протекает скрытно, поскольку вследствие сидячего образа жизни пожилые пациенты могут либо испытывать лишь минимальные симптомы, либо они связывают свои симптомы со «старостью». Кроме того, врачи могут объяснять симптомы аортального стеноза другими причинами. Так, шум аортального стеноза у пожилых пациентов может быть менее выраженным вследствие изменения геометрии грудной клетки (увеличенный передне-задний диаметр) и сниженного ударного объема. Патологический четвертый тон является неспецифическим признаком у пожилых лиц, но *отсутствие* четвертого тона при наличии синусового ритма указывает на то, что диагноз тяжелого аортального стеноза маловероятен. Аортальный компонент второго тона сердца часто ослаблен у пожилых пациентов с тяжелым аортальным стенозом, но этот феномен сложно выявить при рутинном исследовании. Вследствие сниженной податливости сосудов нарастание пульсовой волны при пальпации сонной артерии у пожилых пациентов с тяжелым аортальным стенозом может быть хорошо сохранено. Кроме того, хотя на ЭКГ обычно выявляется гипертрофия левого желудочка с типичными изменениями сегмента ST и зубца T (систолическая перегрузка), эти признаки врачи могут связывать с длительной гипертонией или другими причинами. Именно по этим причинам всем пожилым пациентам с необъясненными симптомами, которые потенциально могут быть следствием аортального стеноза, нужно проводить эхокардиографию. Коронарная ангиография показана всем пациентам с тяжелым аортальным стенозом, если они рассматриваются как кандидаты на протезирование аортального клапана.

Протезирование аортального клапана является лечением выбора при тяжелом аортальном стенозе у взрослых всех возрастных групп. Однако некоторые пожилые пациенты, например пациенты с деменцией, тяжелым общим состоянием или тяжелой коморбидностью, не всегда являются подходящими кандидатами для протезирования клапана. Результаты протезирования аортального клапана у пожилых лиц, даже у 80-летних, отличные. В нескольких работах сообщалось о периоперационной смертности при изолированном протезировании аортального клапана от 4 до 7% (66). Показатели смертности несколько выше, если протезирование клапана комбинируется с АКШ. После такой операции большинство пациентов испытывают выраженное улучшение симптоматики и функционального состояния (67, 68), и показатели отдаленного выживания сравнимы с обычной популяцией той же возрастной группы.

Распространенность аортальной регургитации повышается с возрастом, но в большинстве случаев тяжесть регургитации недостаточно тяжелая, чтобы требовалось протезирование клапана. Причины острой аортальной регургитации у пожилых лиц включают расслоение аорты типа А, инфекционный эндокардит, дисфунк-

цию протезированного клапана и разрыв синуса Вальсальвы. Причины хронической аортальной регургитации включают ревматическое или кальцифицирующее заболевание аортального клапана, заживший эндокардит и аневризмы корня аорты вследствие атеросклероза, сифилиса или других заболеваний. Лечение аортальной регургитации не отличается у пожилых и более молодых лиц.

### **Митральный клапан**

Митральный стеноз у пожилых лиц обычно имеет ревматическое происхождение, но выраженная кальцификация кольца митрального клапана иногда может вызывать митральный стеноз у пациентов с маленькими полостями левого желудочка (65). Как и у молодых пациентов, симптомы митрального стеноза часто незаметны, и довольно часто диагноз клинически не подозревается, пока не выполнена эхокардиография. У большинства пожилых пациентов с митральным стенозом клапанный аппарат выражено кальцифицирован или имеется выраженная митральная регургитация, что не позволяет выполнить чрескожную баллонную вальвулопластику или открытую комиссуротомию. Однако у пожилых пациентов, являющихся кандидатами для вальвулопластики, процедура может быть безопасно выполнена, и в большинстве случаев она обеспечивает выраженное гемодинамическое и клиническое улучшение. У других пациентов с тяжелыми симптомами протезирование митрального клапана является единственным возможным средством лечения (66). Как и при протезировании аортального клапана, протезирование митрального клапана у пожилых пациентов ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью. Показатели периоперационной смертности при плановом протезировании митрального клапана у пожилых пациентов составляют от 10 до 20%, хотя некоторые центры сейчас сообщают о показателях смертности менее 10%.

Митральная регургитация является наиболее распространенным повреждением клапанов у пожилых пациентов. В большинстве случаев она не достаточно тяжелая, чтобы требовалось хирургическое вмешательство. Частыми причинами митральной регургитации у пожилых лиц являются ишемическая дисфункция митрального клапана, ишемическая или неишемическая дилатационная кардиомиопатия, пролапс митрального клапана, ревматическое заболевание сердца и кальцификация кольца митрального клапана (65). Реже митральная регургитация может быть следствием инфекционного или неинфекционного эндокардита, дисфункции протезированного клапана или гипертрофической кардиомиопатии. У пациентов с легкой или умеренной митральной регургитацией может применяться медикаментозное лечение, направленное на снижение постнагрузки (например ингибиторы АПФ, гидралазин). У пациентов с тяжелой симптомной митральной регургитацией и сохраненной функцией левого желудочка должна рассматриваться возможность хирургического вмешательства. Как и у молодых пациентов, реконструктивное вмешательство на митральном клапане, если оно осуществимо, ассоциируется с более благоприятными клиническими исходами. Отдаленные результаты после успешного реконструктивного вмешательства на митральном клапане или его протезирования у пожилых пациентов обычно хорошие, и в большинстве случаев достигается существенное улучшение симптомов.

### **Инфекционный эндокардит**

Частота развития инфекционного эндокардита прогрессивно увеличивается с возрастом. Это отражает возрастные изменения структуры клапанов, увеличение распространенности специфических патологий клапанов у пожилых лиц, а также

большее число потенциальных источников бактериемии (плохое состояние полости рта, инфекции респираторной системы и мочеполового тракта, проведение процедур, в частности цистоскопии) (69). Диагностика эндокардита у пожилых лиц часто сложна. Поскольку клинические проявления эндокардита обычно неспецифические и изменчивые, диагностировать его у пожилых лиц часто сложно. Также у пожилых пациентов нечасто встречаются классические периферические проявления эндокардита, такие как пятна Рота, узелки Ослера и образования Джайнуэя.

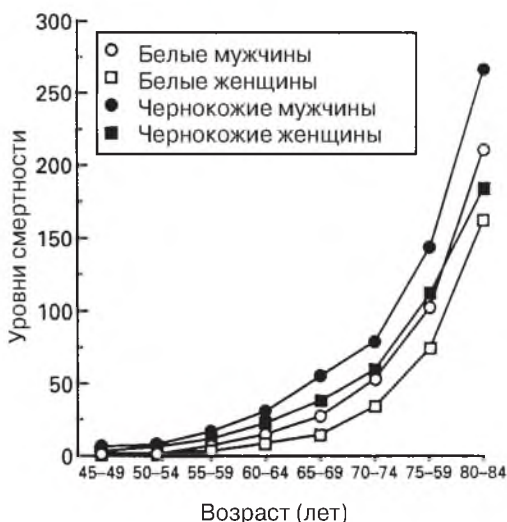
В целом, причинные микроорганизмы при эндокардите не отличаются у пожилых и молодых пациентов. Наиболее распространенными возбудителями являются стрептококки, стафилококки и энтерококки, реже — грамотрицательные бациллы и другие менее распространенные патогены. Так, в 10% случаев результаты посева могут быть отрицательными, обычно из-за начала антибиотикотерапии до получения адекватного числа образцов крови. Как и у молодых пациентов, вегетации удается визуализировать при трансторакальной эхокардиографии менее чем в 50% случаев, но результат существенно лучше при чреспищеводной эхокардиографии. Лечение и осложнения эндокардита у пожилых и молодых пациентов не отличаются, хотя показатели смертности выше у пожилых лиц.

## **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Старение приводит к существенному снижению сердечно-сосудистого резерва и делает пожилых пациентов предрасположенными к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). С возрастом также увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, особенно гипертензии и ИБС, и все эти факторы, наряду с возрастом, обуславливают резкое увеличение частоты развития ХСН (70). Действительно, ХСН встречается относительно редко у молодых взрослых, но ее распространенность удваивается с каждым десятилетием после 45 лет, и ХСН имеется у каждого десятого человека в возрасте старше 80 лет. Таким образом, ХСН является наиболее частым показанием для госпитализации у лиц в возрасте старше 65 лет. Кроме того, этот синдром является наиболее затратным среди всех диагностируемых заболеваний (затраты увеличиваются почти в 2 раза). ХСН также является основной причиной хронической инвалидизации у пожилых. Показатели смертности от ХСН прогрессивно увеличиваются с возрастом (рис. 2).

Гипертензия является наиболее распространенным заболеванием, предшествующим возникновению ХСН у пожилых лиц, и 70–80% случаев ХСН можно объяснить либо предшествующей гипертензией, либо ИБС. Заболевания клапанов сердца являются третьей по распространенности причиной ХСН у пожилых, за ними следует неишемическая кардиомиопатия. Важно отметить, что с возрастом повышается распространенность ХСН с сохраненной систолической функцией (так называемая «диастолическая ХСН»), и такой вариант сердечной недостаточности выявляется у более 50% пациентов в возрасте старше 80 лет.

У пожилых лиц случаются как гипердиагностика, так и гиподиагностика ХСН. Кардинальные симптомы ХСН — одышка, отеки, утомляемость и плохая переносимость физических нагрузок — часто встречаются у пожилых пациентов. Эти симптомы часто связывают с ХСН, даже если они вызваны другими нарушениями. И, наоборот, пожилые лица, ведущие сидячий образ жизни, могут не сообщать о симптомах, связанных с физической нагрузкой. Единственными проявлениями ХСН могут быть неврологические симптомы, такие как изменения чувствительности или раздражительность, либо нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как анорексия или вздутие живота. Кроме того, физикальные признаки часто неспецифичес-



**Рис. 2.** Уровни смертности от хронической сердечной недостаточности на 100 000 лиц в США, сгруппированные по возрасту, полу и расе (1990 год). (Адаптировано из источника 113. Copyright 1993 с разрешения Elsevier.)

кие, и у пациентов с легкой ХСН сложно интерпретировать данные рентгенографии органов грудной клетки.

Недавно было показано, что уровни мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме представляют ценность для дифференциации одышки вследствие ХСН от одышки, связанной с другими причинами, например заболеваниями легких (71). Уровни МНП повышаются как при систолической, так и диастолической ХСН. Они также коррелируют с реакцией на лечение и прогнозом. Однако уровни МНП также повышаются с возрастом у здоровых лиц без ХСН, особенно у женщин, поэтому их специфичность и предиктивная точность уменьшаются с возрастом (72). Тем не менее, в случаях диагностической неопределенности низкий или нормальный уровень МНП позволяет эффективно исключить ХСН, тогда как существенно повышенный уровень предоставляет серьезное доказательство в поддержку диагноза.

### **Ведение пациентов**

Принципиальными целями ведения пожилых пациентов с ХСН являются максимальное улучшение качества жизни, уменьшение использования ресурсов системы здравоохранения и увеличение полноценного выживания. За последние 25 лет достигнут большой прогресс в лечении ХСН, однако пожилые пациенты реже получают агрессивную терапию. Кроме этого, лечение пожилых пациентов с ХСН часто осложняется вследствие разнообразных поведенческих и психосоциальных факторов, особенно низкой приверженности к лечению, что способствует высокой частоте повторных госпитализаций (73). Именно по этим причинам в настоящее время во многих центрах сегодня применяется мультидисциплинарная стратегия лечения заболевания, что позволяет оптимизировать практику выписывания медикаментов, повысить приверженность к приему препаратов и поддержанию диеты, а также обеспечить соответствующее наблюдение в динамике за пожилыми пациентами с ХСН. В нескольких исследованиях показана эффективность такого подхода относительно снижения госпитализаций и стоимости лечения, а также улучшения качества жизни и приверженности пациентов к лечению в целом (74, 75).

## **Медикаментозное лечение**

В целом фармакологическое лечение пожилых и молодых пациентов с систолической ХСН не отличается (см. раздел 20). Специфические для пожилых пациентов особенности кратко обсуждаются в следующих подразделах.

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Хотя ни одно из исследований ингибиторов АПФ не было специфически направлено на лечение пожилых пациентов, средний возраст пациентов в исследовании CONSENSUS составлял 71 год (76). Благоприятные эффекты эналаприла также были сходными у пожилых и молодых пациентов, включенных в исследование SOLVD (77, 78). Кроме того, в исследованиях ингибиторов АПФ после ИМ положительные эффекты этих препаратов были более выраженными у пожилых пациентов (55, 56). В метаанализах всех исследований ингибиторов АПФ был сделан вывод о существенной пользе лечения во всех возрастных группах, включая пожилых пациентов (79, 80). Таким образом, ингибиторы АПФ показаны у всех пожилых пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 40–45%), независимо от наличия явных симптомов ХСН. Как и у молодых пациентов, доза ингибитора АПФ должна постепенно титроваться до достижения целевой дневной дозы каптоприла 150 мг, эналаприла 20 мг или их эквивалентов. Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся пожилыми пациентами, но гиперкалиемия и дисфункция почек возникают чаще, чем у молодых пациентов.

### **БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА**

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) имеют более благоприятный профиль побочных эффектов, чем ингибиторы АПФ. Для валсартана и кандесартана показано, что они улучшают клинические исходы у пациентов с симптомной ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка, которые не переносят терапию ингибиторами АПФ (81, 82). Кроме того, БРА уменьшали смертность и частоту госпитализаций при их добавлении к ингибиторам АПФ (83, 84). Во всех этих исследованиях положительные эффекты у пожилых и молодых пациентов не отличались (83, 85). С другой стороны, не было показано, что влияние БРА на смертность эквивалентно эффектам ингибиторов АПФ (57, 86). Поэтому ингибиторы АПФ остаются предпочтительными средствами для пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка.

### **ДРУГИЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ**

Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата улучшала выживание, по сравнению с плацебо, в исследовании V-HeFT-I (87), но была менее эффективной, чем эналаприл, в исследовании V-HeFT-II (88). Хотя в эти исследования включили лишь небольшое количество пожилых пациентов, у некоторых из них эта комбинация считается приемлемой альтернативой ингибиторам АПФ или БРА.

### **БЕТА-БЛОКАТОРЫ**

Данные, полученные в четырех больших клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что лечение  $\beta$ -блокаторами улучшает функцию левого желудочка и снижает смертность и частоту госпитализаций у пациентов с симптомной систолической ХСН, включая таковых с симптомами IV класса по NYHA и лиц в возрасте до 80 лет (89–92). Использование  $\beta$ -блокаторов у пожилых пациентов может быть ограничено вследствие более высокой распространенности брадиаритмий и тяжелого



хронического заболевания легких. Кроме того, длительное назначение  $\beta$ -блокаторов у пожилых пациентов чаще приводит к возникновению утомляемости и нарушениям толерантности к нагрузке. Тем не менее,  $\beta$ -блокаторы должны рассматриваться как стандартный метод лечения пожилых пациентов со стабильной ХСН при отсутствии противопоказаний, особенно при наличии у них ИБС или повышенной ЧСС в покое.

### **Дигоксин**

Дигоксин уменьшает симптомы и снижает частоту госпитализаций у пациентов с симптомной систолической ХСН, получающих лечение ингибиторами АПФ и диуретиками, но не оказывает влияния на общую или сердечно-сосудистую смертность (93). Хотя эти эффекты у молодых и пожилых пациентов, включая восьмидесятилетних, не отличаются (94), недавний ретроспективный анализ вызвал сомнения по поводу роли дигоксина у женщин (95).

Объем распределения и почечный клиренс дигоксина снижаются с возрастом. Кроме того, недавно показано, что оптимальная терапевтическая концентрация дигоксина составляет 0,5–0,8 нг/мл (96). У большинства пожилых пациентов с сохраненной функцией почек (то есть клиренсом креатинина  $\geq 50$  мл/мин) терапевтический эффект обеспечивается при ежедневном назначении дигоксина в дозе 0,125 мг. У пациентов с почечной недостаточностью должны использоваться более низкие дозы. Хотя зачастую считается, что у пожилых пациентов имеется повышенный риск возникновения гликозидной интоксикации, это не было подтверждено в анализе исследования DIG (94).

### **Диуретики**

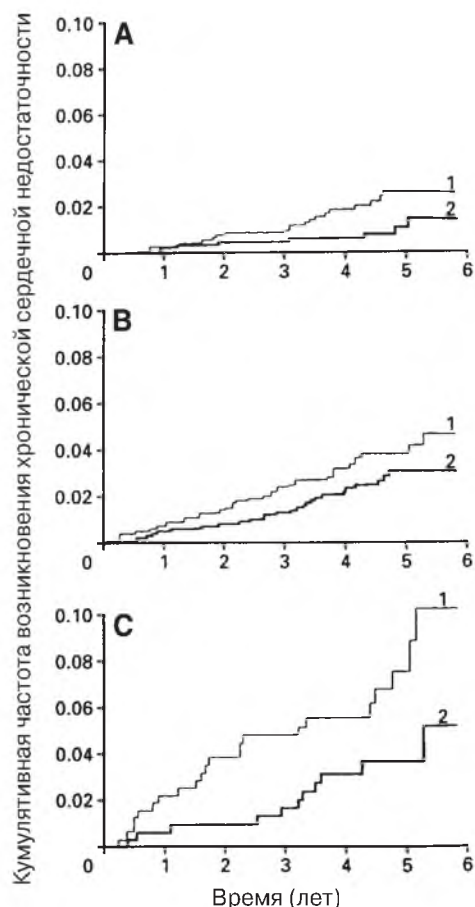
Хотя обычные диуретики, в частности фуросемид, не улучшают отдаленные клинические исходы у пациентов с ХСН, они остаются “краеугольным камнем” лечения, поскольку эффективно устраняют симптомы застоя и отеки. Пожилые пациенты более чувствительны к дегидратации и индуцированным диуретиками электролитным нарушениям. Поэтому, если такие пациенты получают хроническую терапию диуретиками, они должны подвергаться тщательному мониторингованию с ежедневным взвешиванием и периодической оценкой электролитов.

### **Антагонисты альдостерона**

В рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с систолической ХСН III-IV класса по NYHA добавление к стандартной терапии спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут обеспечило уменьшение смертности на 30%. Положительные эффекты препарата были подобными у пожилых и молодых пациентов (97). Также было показано, что эплеренон, селективный антагонист альдостерона, снижает смертность и частоту внезапной сердечной смерти у пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого ИМ (58). Спиринолактон противопоказан у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или гиперкалиемией, и у примерно 10% пациентов он приводит к возникновению болезненной гинекомастии. Кроме того, пожилые пациенты, получающие спиронолактон в комбинации с ингибитором АПФ, могут иметь повышенный риск гиперкалиемии, особенно при наличии почечной недостаточности или диабета и при использовании доз, превышающих 25 мг/сут (98).

### ***Диастолическая сердечная недостаточность***

Как уже отмечалось ранее, до 50% пожилых пациентов с ХСН имеют сохраненную систолическую функцию левого желудочка. Такие пациенты представляют собой сложную клиническую проблему, поскольку лечение этого состояния рассматривалось в очень незначительном числе крупных клинических исследований.



**Рис. 3.** Влияние антигипертензивной терапии на частоту возникновения хронической сердечной недостаточности в исследовании SHEP. (А) 60–69 лет; (В) 70–79 лет; (С) 80 лет и старше. На каждом рисунке линия 1 представляет плацебо, а линия 2 — активное лечение. (Из источника 100, воспроизведено с разрешения. Copyright 1997 American Medical Association.)

Диуретики позволяют эффективно устранить симптомы застоя и отеки. Они должны использоваться с осторожностью, поскольку поддержание адекватного ударного объема у пациентов с диастолической дисфункцией зависит от уровня преднагрузки. Такие пациенты часто являются чувствительными к изменениям объема. Они склонны к развитию отека легких при умеренных перегрузках объемом, тогда как в ответ на чрезмерный диурез могут возникать уменьшение объема циркулирующей крови и преренальная азотемия.

Единственным опубликованным до настоящего времени крупным исследованием, специально задуманным для оценки лечения пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка, было исследование CHARM-Preserved (99). Применение кандесартана уменьшило частоту госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса больше 40%, но не оказало влияния на смертность. В ожидании результатов ряда продолжающихся исследований кандесартан должен рассматриваться как средство первой линии при лечении пожилых пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Кроме этого, по данным вспомогательного исследования DIG, дигоксин уменьшает частоту госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью II-III класса по NYHA и фракцией выброса  $\geq 45\%$  (93, 94). Таким образом, дигоксин может играть определенную роль в лечении пациентов с диастолической ХСН, не реагирующих на другие препараты.

## **Профилактика**

Принимая во внимание высокие показатели заболеваемости и смертности у пожилых пациентов с установившейся ХСН, крайне желательными являются профилактические меры, направленные против возникновения этого состояния. В настоящее время лучшие профилактические меры включают агрессивное лечение гипертензии и других известных факторов риска возникновения ИБС. Действительно, на основании данных исследования SHER, лечение гипертензии снижает риск возникновения ХСН на 50% в течение 5-летнего периода наблюдения, и благоприятный эффект наиболее выражен у пациентов в возрасте 80 лет и старше (рис. 3) (100).

## **АРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ**

Частота наджелудочковых, желудочковых аритмий и брадиаритмий повышается с возрастом. Аналогично повышается частота супранодальных, нодальных и интранодальных нарушений проводимости. Каждое из этих нарушений кратко обсуждается в следующих подразделах.

### **Наджелудочковые аритмии**

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной и клинически важной устойчивой наджелудочковой аритмией у пожилых лиц. Распространенность фибрилляции предсердий повышается с уровня менее 1% у лиц в возрасте до 40 лет до более 10% у лиц в возрасте старше 80 лет, и медиана возраста пациентов с фибрилляцией предсердий составляет 75 лет. Фибрилляция предсердий более распространена у мужчин, чем у женщин, во всех возрастных группах, но доля женщин с возрастом повышается.

Фибрилляция предсердий у пожилых лиц практически всегда ассоциируется со значимыми заболеваниями сердца. Наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к этому нарушению ритма, являются гипертензия, ИБС, заболевания клапанов сердца и синдром слабости синусового узла. Другими важными причинами фибрилляции предсердий у пожилых лиц являются гипертиреоз, алкоголизм, неишемические кардиомиопатии, хронические заболевания легких и электролитные нарушения (особенно гипокалиемия). Кроме этого, фибрилляция предсердий зачастую осложняет большие сердечные и несердечные хирургические вмешательства у пожилых пациентов.

Симптомы фибрилляции предсердий у пожилых лиц крайне вариабельны. Многие пациенты являются бессимптомными или испытывают лишь незначительное сердцебиение. Другие пациенты жалуются на повышенную утомляемость, одышку или плохую толерантность к физическим нагрузкам, тогда как у части пациентов фибрилляция предсердий может проявляться острым отеком легких или инсультом. Во Фремингемском исследовании сердца доля инсультов, которые можно было объяснить фибрилляцией предсердий, повышалась с 1,5% у пациентов в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте старше 80 лет (101). Это свидетельствует о важном значении фибрилляции предсердий как причины инсульта в пожилом возрасте.

Хотя не вызывает сомнения тот факт, что риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий повышается с возрастом, особенно после 75 лет, стратегия лечения фибрилляции предсердий у пациентов старческого возраста до конца не определена. Наиболее выраженный эффект варфарина в снижении абсолютного риска тромбоэмболического инсульта достигается у пациентов в возрасте старше

75 лет, но риск серьезных кровотечений, включая внутримозговое кровоизлияние, также наиболее высокий в этой возрастной группе. Однако, несмотря на обеспокоенность относительно риска кровотечений, большинство экспертов рекомендуют, чтобы пациенты в возрасте старше 75 лет с хронической фибрилляцией предсердий, не имеющие серьезных противопоказаний, получали лечение варфарином и у них поддерживалось международное нормализованное соотношение в диапазоне от 2,0 до 3,0. Аспирин является менее эффективной альтернативой у пациентов, которые не могут получать варфарин.

У пациентов, у которых фибрилляция предсердий возникла недавно, то есть в пределах 6–12 месяцев, многие клиницисты по меньшей мере один раз пытаются выполнить кардиоверсию. После успешной кардиоверсии для поддержания синусового ритма назначают терапию антиаритмическими препаратами. Однако данные, полученные в AFFIRM и других исследованиях, свидетельствуют, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих минимальные симптомы, стратегия применения антикоагулянтов и контроля ЧСС ассоциируется с лучшими клиническими исходами (102, 103).

Лечение других наджелудочковых аритмий, включая трепетание предсердий, у пожилых и молодых пациентов обычно не отличается, но риск возникновения токсичности антиаритмических препаратов выше у пожилых лиц.

### ***Желудочковые аритмии***

Распространенность и сложность желудочковой эктопической активности увеличиваются с возрастом, и мужчины поражаются более часто, чем женщины (104). Как и у молодых пациентов, прогностическая значимость желудочковой аритмии связана прежде всего с основным заболеванием сердца. Поэтому лечение должно быть направлено на первичное заболевание (например ИБС, гипертензию). Собственно аритмии должны лечиться лишь в тех случаях, если они вызывают выраженную симптоматику или опасны для жизни. Если имеются показания к лечению, то оно не отличается у пожилых и молодых пациентов. Особенно нужно отметить, что возраст не является противопоказанием для установления имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Действительно, у большинства больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами возраст составляет старше 65 лет (см. табл. 1), и показатели долгосрочной выживаемости у пожилых и молодых пациентов не отличаются.

### ***Брадиаритмии и нарушения проводимости***

Процесс старения ассоциируется с дегенеративными изменениями всей проводящей системы, и распространенность практически всех брадиаритмий и нарушений проводимости с возрастом увеличивается. С точки зрения клинической перспективы наиболее важным нарушением проводящей системы у пожилых лиц является «синдром слабости синусового узла» (105). Увеличение возраста ассоциируется со снижением количества функционирующих пейсмейкерных клеток в синусовом узле, и по достижении возраста 75 лет лишь около 10% клеток сохраняют способность инициировать импульс. Кроме этого, может нарушаться проведение импульса из синусового узла к тканям предсердия (блокада выхода из синусового узла). Также может замедляться проведение импульса в пределах предсердий и через АВ узел. Таким образом, синдром слабости синусового узла представляет собой генерализованное расстройство синоатриальной функции, которое часто проявляется как брадиаритмия или наджелудочковая тахикардия (синдром тахи-бради).

Важно отметить, что большинство препаратов, используемых для лечения тахиаритмий, включая  $\beta$ -блокаторы, дилтиазем, верапамил и антиаритмические препараты, могут усугублять брадиаритмии.

Брадиаритмии, часто ассоциирующиеся с синдромом слабости синусового узла, бывают следующие: выраженная синусовая брадикардия, синусовые паузы, остановка синусового узла, блокада выхода из синусового узла, блокада АВ узла высокой степени и фибрилляция предсердий с медленным желудочковым ответом. Эти аритмии могут вызывать спектр симптомов — от утомляемости, одышки, стенокардии или сниженной толерантности к физической нагрузке до головокружения, нарушений когнитивной способности или синкопе. У пациентов с выраженными симптомами, которые непосредственно связаны с брадикардией, показана имплантация постоянного водителя ритма. В США более чем 80% всех постоянных водителей ритма имплантируются пожилым лицам (см. табл. 1), и синдром слабости синусового узла является наиболее распространенным нарушением, требующим имплантации водителя ритма. У пациентов с синусовым ритмом двукамерный водитель ритма ассоциируется с более низким риском возникновения фибрилляции предсердий, меньшей частотой госпитализаций по поводу ХСН и лучшим качеством жизни, по сравнению с однокамерным желудочковым водителем ритма (106).

### **Сердечно-легочная реанимация**

Роль сердечно-легочной реанимации (СЛР) у пожилых пациентов остается предметом дискуссий. У менее 10% пожилых пациентов с остановкой сердца, которым выполнялась СЛР, выживают более 30 дней с благоприятными неврологическими исходами (107). Клинические исходы практически не отличаются, независимо от того, где произошла остановка сердца, — в госпитале, приюте для пожилых людей или в другом месте. Несмотря на эту мрачную статистику, существует подгруппа пожилых пациентов, у которых наблюдаются более благоприятные исходы. В частности, у ранее здоровых лиц, которым в связи с остановкой сердца при свидетелях СЛР выполнена своевременно, а впоследствии диагностирована фибрилляция желудочков, выживание с благоприятным неврологическим исходом составляет от 25 до 40%. Решение о начале СЛР зависит от клинических и психосоциальных аспектов. Однако у отдельных пациентов, даже в очень пожилом возрасте, ее результаты могут быть вполне благоприятными.

### **ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА И СЕРДЕЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Как и у молодых пациентов, физическая неактивность является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов, и регулярная физическая нагрузка у пожилых лиц ассоциируется с лучшим состоянием здоровья и чувством самоудовлетворения. Кроме этого, благоприятные эффекты сердечной реабилитации после ИМ или кардиохирургического вмешательства сравнимы у пожилых и молодых пациентов (108, 109). Несмотря на это, врачи реже рекомендуют регулярную физическую нагрузку или сердечную реабилитацию пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них. Тем не менее, принцип «используйте это или потеряете» больше всего касается пожилых лиц, и поддержание физически, интеллектуально и эмоционально активного стиля жизни, вероятно, является лучшим подходом для сохранения независимости и обеспечения высокого качества жизни у пожилых лиц.

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАБОТА О ПАЦИЕНТЕ В КОНЦЕ ЕГО ЖИЗНИ

Как обсуждалось в этом разделе, пожилые пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют повышенный риск возникновения самых разнообразных осложнений, в том числе смерти. Пожилые лица могут иметь самые разнообразные взгляды на использование вмешательств, позволяющих поддержать жизнь, и других инвазивных медицинских процедур, а также на то, что представляет собой приемлемое качество жизни при наличии хронического или терминального заболевания (110). Кроме этого, в исследованиях показано, что лица, окружающие пациента, включая супруга и врачей, не могут точно предвидеть желание пациента относительно заключительного периода жизни. Для того чтобы гарантировать, что воля пациента будет соблюдаться в том случае, если он не способен будет высказать свои пожелания, врач должен предпринять попытку выяснить эти вопросы в тот момент, когда пациент все еще сохраняет способность понимать и здраво мыслить. Пациенту также нужно посоветовать написать завещание и назначить представителя своих интересов. Кроме этого, если у пациента имеется прогрессирующее заболевание, такое как ХСН, стоит обсудить вопрос, где он желает провести свои последние дни. Потенциально возможные варианты включают дом, лечебное учреждение для хронических больных или госпиталь. Для пожилых пациентов с терминальной фазой сердечно-сосудистых заболеваний также возможен вариант паллиативного лечения в хосписе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение ассоциируется с обширными изменениями структуры и физиологии сердечно-сосудистой системы, многие из которых имеют непосредственное влияние на клинические проявления, реакцию на лечение и прогноз сердечно-сосудистого заболевания у пожилого пациента. Как общий принцип, у пожилых пациентов имеется повышенный риск нежелательных клинических исходов. Поэтому потенциальная польза специфических терапевтических вмешательств больше у пожилых пациентов, по сравнению с молодыми. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить конкретную роль многих методов лечения у пожилых пациентов. Однако имеющиеся данные позволяют однозначно предположить, что возраст сам по себе не является достаточным оправданием для отказа пациенту в лечении. Также очевидно, что необходимы более эффективные превентивные стратегии, чтобы снизить громадную физическую, эмоциональную и финансовую ношу, возложенную на наше общество сердечно-сосудистыми заболеваниями во все увеличивающейся популяции пожилых людей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Failure Reviews* 2002;7:29–49.
2. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065–1072.
3. Management Committee. Treatment of mild hypertension in the elderly. *Med J Aust* 1981;11:398–402.
4. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354.
5. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145–1151.
6. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
7. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405–412.
8. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons

- with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979;242:2562–2571.
9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. II. Mortality by race, sex and age. *JAMA* 1979;242:2572–2577.
  10. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of SHEP. *JAMA* 1991;265:3255–3264.
  11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
  12. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829.
  13. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237–1245.
  14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
  15. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, et al. Declining serum total cholesterol levels among U.S. adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993;269:3002–3008.
  16. Kannel WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79:951–971.
  17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
  18. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
  19. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
  20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
  21. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
  22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
  23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
  24. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
  25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
  26. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
  27. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ, and participants in the Coronary Artery Surgery Study. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988;319:1365–1369.
  28. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1339–1347.
  29. Tresch DD. Management of the older patient with acute myocardial infarction: difference in clinical presentations between older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1157–1162.
  30. Thieme DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101:2239–2246.
  31. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:366–374.
  32. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028–2030.
  33. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
  34. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
  35. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621–1628.
  36. de Boer MJ, Ottewillier JP, van't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723–1728.
  37. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;II:349–360.
  38. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
  39. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;346:1800–1806.
  40. Krumholz HM, Hennen J, Ridker PM, et al. Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:973–979.
  41. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
  42. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
  43. Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.
  44. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956–961.

45. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
46. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498–1505.
47. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488–1497.
48. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
49. Aronow WS. Management of older persons after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1459–1468.
50. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
51. van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–113.
52. Rich MW. Therapy for acute myocardial infarction in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1302–1307.
53. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
54. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80–85.
55. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
56. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–828.
57. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–760.
58. 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;348:1309–1321.
59. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708–715.
60. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9–16.
61. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
62. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. *National Cardiovascular Network Collaboration. J Am Coll Cardiol* 2000;36:723–730.
63. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients >80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:731–738.
64. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951–957.
65. Cheitlin MD. Valve disease in the octogenarian. In: Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. Martin Dunitz Publishers, London, 1999, pp. 255–266.
66. Aranki SF, Nathan M, Cohn LH. Surgery for valvular heart disease in the octogenarian. In: Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. Martin Dunitz Publishers London, 1999, pp. 267–277.
67. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of > 80 years. *Circulation* 2000;102(Suppl 3):III70–III74.
68. Sedrakyan A, Vaccarino V, Paltiel AD, et al. Age does not limit quality of life improvement in cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1208–1214.
69. Erbeling EJ, Gerding DN, Chesler E. Infective endocarditis. In: Chesler, ed. *Clinical Cardiology in the Elderly*. Futura Publishing Co., Inc. Armonk, NY, 1994, pp. 427–445.
70. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:968–974.
71. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
72. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976–982.
73. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99–104.
74. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Cardiac Failure* 1999;5:64–75.
75. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001;110:378–384.
76. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
77. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
78. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
79. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
80. Flather MD, Yusuf S, Kwiber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575–1581.
81. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
82. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
83. Cohn JN, Tognoni G, and the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
84. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
85. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic



- heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766.
86. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
  87. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
  88. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.
  89. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
  90. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
  91. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
  92. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
  93. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
  94. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S, for the Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations, and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:806–813.
  95. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–1411.
  96. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871–878.
  97. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
  98. Wrenger E, Muller R, Moesenthin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327:147–149.
  99. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
  100. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212–216.
  101. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
  102. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
  103. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
  104. Fleg JL. Arrhythmias and conduction disturbances in the octogenarian: epidemiology and progression. In: Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. Martin Dunitz Publishers, London, 1999. pp. 279–290.
  105. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Phys* 2003;67:1725–1732.
  106. Lamas GA, Lee KL, Silverman R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
  107. Tresch DD, Amirani H. Cardiopulmonary resuscitation in the elderly: beneficial or an exercise in futility? In: Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. Martin Dunitz Publishers, London, 1999. pp. 291–304.
  108. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in a large elderly cohort. *Am J Cardiol* 1995;76:177–179.
  109. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs in patients >75 years of age. *Am J Cardiol* 1996;78:675–677.
  110. Hofmann JC, Wenger NS, Davis RB, et al. Patient preferences for communication with physicians about end-of-life decisions. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preference for Outcomes and Risks of Treatment. *Ann Intern Med* 1997;127:1–12.
  111. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update*. American Heart Association, Dallas, TX, 2002.
  112. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–313.
  113. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993;126:1042–1047.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Aronow WS, Fleg JL, eds. *Cardiovascular Disease in the Elderly Patient*, 3rd ed. Marcel Dekker, New York, 2004.
- Gerstenblith G, ed. *Cardiovascular Disease in the Elderly*. Humana Press, Totowa, NJ, 2004.
- Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. Martin Dunitz Publishers, London, 1999.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ	— атриовентрикулярный
АД	— артериальное давление
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
БРА	— блокаторы рецепторов ангиотензина II
ЭКГ	— электрокардиограмма
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда

- МНП — мозговой натрийуретический пептид
- НМГ — низкомолекулярный гепарин
- НФГ — нефракционированный гепарин
- рт-АП — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
- СЛР — сердечно-легочная реанимация
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
- AFFIRM — Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; Исследование фибрилляции предсердий в динамике при лечении нарушений ритма
- AIRE — Acute Infarction Ramipril Efficacy; Эффективность рамиприла при остром инфаркте миокарда
- CASS — Coronary Artery Surgery Study; Исследование аортокоронарного шунтирования
- CHARM-Preserved — Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; Канесартан при сердечной недостаточности, оценка влияния на снижение смертности и заболеваемости
- CONSENSUS — Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; Кооперативное Северо-Скандинавское исследование влияния эналаприла на выживание
- DIG — Digitalis Investigation Group; Группа исследования дигиталиса
- EWRHE — European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly; Европейская рабочая группа по высокому АД у пожилых лиц
- GP IIb-IIIa — гликопротеиновые рецепторы IIb-IIIa
- GUSTO-I — The Global Utilization of Streptokinase and rt-PA for Occluded Arteries; Глобальное использование стрептокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена при окклюзированных артериях
- HDFP — Hypertension Detection and Follow-up Program; Выявление гипертензии и программа наблюдения в динамике
- HOPE — The Heart Outcomes Prevention Evaluation; Оценка профилактики сердечных исходов
- HPS — Heart Protection Study; Исследование защиты сердца
- MRC — Medical Research Council; Совет медицинских исследований
- НУНА — New York Heart Association; Нью-Йоркская ассоциация сердца
- PROSPER — **PRO**spective **S**tudy of **P**ravastatin in the **E**lderly at **R**isk; Проспективное исследование правастатина у пожилых людей с риском
- SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program; Программа систолической гипертензии у пожилых лиц
- SOLVD — Studies of Left Ventricular Dysfunction; Исследования дисфункции левого желудочка
- STONE — Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly; Шанхайское исследование нифедипина у пожилых лиц
- STOP-HTN — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Шведское исследование у пожилых пациентов с гипертензией
- Syst-China — Systolic Hypertension in China; Систолическая гипертензия в Китае
- Syst-Eur — Systolic Hypertension in Europe; Систолическая гипертензия в Европе
- V-HeFT-I — Veterans Administration Heart Failure Trial; Исследование администрации ветеранов по сердечной недостаточности

*Richard A. Preston, MD, MBA,*

*Simon Chakko, MD и Murray Epstein, MD*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сердце и почки, несомненно, тесно взаимосвязаны между собой. Сердечная недостаточность ассоциируется с выраженными нарушениями гемодинамики и функции почек, что представляет собой одну из важнейших проблем в клинической практике. И наоборот, хронические заболевания почек редко не приводят к неблагоприятным последствиям для сердца. Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смерти больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Влияние хронической почечной недостаточности на сердце отличается разнотипностью, оно может затрагивать как структуру, так и функции сердечно-сосудистой системы.

Учитывая широкую распространенность данной проблемы, в нашем обзоре мы сконцентрируемся, прежде всего, на наиболее частых сердечно-сосудистых изменениях, которыми осложняется прогрессирующая патология почек. К таковым относятся: перикардит, ренопаренхиматозная гипертензия, атеросклероз коронарных сосудов и дисфункция левого желудочка. В заключение, мы обсудим поражение почек ишемического генеза — частое, но редко диагностируемое заболевание, представляющее собой тяжелое осложнение системного атеросклероза.

### **ПЕРИКАРДИТ**

Перикардит (1–11) — это распространенное и, как правило, тяжелое осложнение в поздних стадиях хронической почечной недостаточности. В то время, когда неотложный гемодиализ еще не использовался, появление шума трения перикарда у больного с терминальной стадией почечной недостаточности являлось предвестником смерти в последующие 2 недели. Многие авторы разделяют перикардит, развившийся на фоне терминальной стадии почечной недостаточности, на две основные группы (1–3). *Ранний или уремический перикардит* возникает у больных с указанной патологией еще до начала хронического гемодиализа и обусловлен, прежде всего, биохимическими изменениями, связанными с уреемией. Ранний или уремический перикардит в большинстве случаев хорошо поддается лечению, направленному на замещение функции почек. *Поздний или ассоциированный с диализом перикардит* возникает у больных, уже находящихся на хроническом гемодиализе. В целом, ассоциированный с диализом перикардит характеризуется более тяжелым течением и повышением частоты осложнений, плохо корригируется методами диализа и чаще прогрессирует до развития тампонады сердца (1–4).

**Таблица 1**  
**Клинические признаки перикардита**  
**на фоне терминальной стадии почечной недостаточности**

Шум трения перикарда	95%
Боль в грудной клетке	60–70%
Гипотензия	13–56%
Лихорадка	63–76%
Лейкоцитоз	35–71%
Классические изменения ЭКГ	2–5%
Аритмии	20–28%
Перикардальный выпот (при эхокардиографии)	89%

### **Частота**

В 1968 году частота развития уремического перикардита среди пациентов, которым начали проводить диализ, составляла 41% (5). В последние годы частота данного осложнения уменьшилась, вероятно, благодаря большей доступности и более раннему переходу на хронический гемодиализ. Недавние сообщения свидетельствуют о более низких показателях частоты, менее 10% (6). Перикардит развивается приблизительно у 10–20% больных, регулярно подвергающихся диализу. За последние 10 лет частота ассоциированного с диализом перикардита существенно не изменилась.

### **Патологические изменения**

Основным патологическим процессом при перикардите, развившемся на фоне терминальной стадии заболевания почек, является асептическая воспалительная реакция с образованием фибрина. Патологические процессы при уремическом перикардите и ассоциированном с диализом перикардите подобны. Как париетальный, так и висцеральный листки перикарда покрыты фибринозным экссудатом. Как правило, формируются фибринозные тяжи, образующие спайки и осумкованные зоны между двумя листками перикарда. Выпот в большинстве случаев имеет серозно-геморрагический характер, а в случае тампонады сердца — исключительно геморрагический. Количество лейкоцитов в выпоте обычно колеблется в пределах от 500 до 700/мм<sup>3</sup> с различным соотношением полиморфноядерных клеток и мононуклеаров. Результаты посева, как правило, отрицательные.

### **Патогенез**

Перикардит у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, еще не получавших гемодиализ, вероятнее всего, связан с биохимическими изменениями на фоне нелеченой уремии. У большинства пациентов об этом свидетельствуют быстрая положительная динамика после начала диализа и взаимосвязь клинической картины с контролем биохимических показателей уремии (1–4, 6, 8). С другой стороны, патогенез перикардита, ассоциированного с диализом, менее изучен. Не ясно, почему у значительного числа больных, постоянно получающих гемодиализ, развивается перикардит. У некоторых больных ассоциированный с диализом перикардит может иметь место по причине недостаточного количества сеансов гемодиализа, но этим не всегда можно объяснить развитие перикардита. Этиология ассоциированного с диализом перикардита, по всей вероятности, многофакторная и не вполне ясна (1–4, 6).

Развитие ассоциированного с диализом перикардита объяснялось целым рядом потенциальных патогенетических факторов, среди которых — неадекватный диализ, гиперкатаболические состояния, плохо контролируемый гиперпаратиреоз,

введение гепарина во время диализа и патологическая иммунная реакция. Недостаточно эффективный гемодиализ довольно часто имел место у больных с ассоциированным перикардитом, зачастую это являлось следствием отказа гемодиализных шунтов или пропуска сеансов гемодиализа. Кроме того, развитие перикардита наблюдалось при гиперкатаболических состояниях, например, после обширных хирургических вмешательств или на фоне сепсиса (1–4).

### **Клинические признаки**

Клиническая картина перикардита у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (1–11) может быть весьма драматичной, часто перикардит развивается молниеносно, приводя к острой тампонаде сердца. В других случаях перикардит может проявляться в виде только неясных болевых ощущений в области грудной клетки или легких общих симптомов. Ассоциированный с диализом перикардит иногда проявляется как повторные эпизоды гипотензии на фоне гемодиализа. Клинические и лабораторные признаки перикардита, развившегося на фоне терминальной стадии почечной недостаточности, обобщены в таблице 1 (5, 8–11). Шум трения перикарда и боль в грудной клетке — важные диагностические признаки перикардита, которые, тем не менее, присутствуют не всегда. Ассоциированный с диализом перикардит часто сочетается с более тяжелым общим состоянием больных, множеством системных проявлений, более высокой вероятностью развития тампонады сердца и меньшей эффективностью диализа (1–4).

Боль в грудной клетке наблюдается у большинства пациентов, при этом ее характер и интенсивность могут варьировать. Боль может локализоваться в любом участке прекардиальной области и предшествовать возникновению шума трения перикарда. Часто имеет место плевритический компонент боли, она может усиливаться в положении лежа навзничь и ослабевать в положении сидя с наклоном вперед. Шум трения перикарда можно выявить у более чем 90% больных. Этот шум, как правило, очень незначителен и его качество может изменяться во времени. Таким образом, отсутствие шума трения перикарда при физикальном обследовании не исключает перикардита.

Первыми признаками перикардита могут быть гемодинамические изменения, включая гипотензию во время гемодиализа (1–3, 7, 8). Ассоциированный с диализом перикардит следует заподозрить у каждого больного с повторными эпизодами гипотензии во время диализа, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и гипотензией на фоне избытка жидкости в организме.

Лихорадка и лейкоцитоз чаще встречаются при ассоциированном с диализом перикардите. Если указанные признаки достаточно выражены, они позволяют предположить менее благоприятный ответ на интенсификацию диализа (7). ЭКГ имеет довольно ограниченное значение в диагностике перикардита у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Классические подъемы сегмента ST, описанные при некоторых типах острого перикардита, при перикардите, ассоциированном с диализом, встречаются редко. Наиболее частыми признаками являются неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. При данной патологии достаточно распространены предсердные аритмии, включающие трепетание и фибрилляцию предсердий.

Эхокардиография — наиболее простой и точный метод диагностики перикардиального выпота, позволяющий оценить его объем, а также выявить признаки ранней или угрожающей тампонады сердца. Информация относительно объема выпота и его гемодинамической значимости важна для решения вопроса раннего лечения уремического перикардита. Наличие большого выпота или выпота, существенно влияющего

на гемодинамику, свидетельствует о том, что только консервативного лечения диализом будет недостаточно и что может потребоваться хирургический дренаж.

Острая тампонада сердца — наиболее серьезное осложнение перикардита, возникшего на фоне терминальной стадии почечной недостаточности, которое может закончиться летальным исходом. Данное осложнение чаще развивается при ассоциированном с диализом перикардите, нежели при уремическом перикардите. Тампонада может развиться во время или вскоре после сеанса диализа. Бывает сложно отличить острую тампонаду сердца от гипотензии, индуцированной гиповолемией. В случае необъяснимой гипотензии во время или вскоре после гемодиализа для проведения дифференциальной диагностики важнейшую роль играет эхокардиография. Важно всегда помнить о риске связанной с перикардитом тампонады у пациентов, у которых во время гемодиализа возникла гипотензия, поскольку данное осложнение является потенциально обратимым.

### **Лечение**

Если уремический перикардит развивается у больного с почечной патологией, прогрессирующей до терминальной стадии, показано начало лечения, направленного на замещение функции почек. Тампонада сердца редко развивается при указанной форме перикардита. У большинства пациентов после начала диализа наступает улучшение с исчезновением симптоматики перикардита.

Результаты лечения перикардита, ассоциированного с диализом, не столь обнадеживающие. Выбор первичного лечения зависит от гемодинамической стабильности пациента. У гемодинамически стабильного больного без признаков или угрозы развития тампонады сердца первичная терапия заключается, в основном, в интенсификации диализной терапии с повторным эхокардиографическим контролем объема перикардального выпота. Эффективность описанного подхода достигает примерно 60–70%. В большинстве случаев положительный результат наблюдается в пределах первых 10–14 дней после интенсификации диализной терапии. Если имеет место нестабильность гемодинамики, объем перикардального выпота не уменьшается или даже увеличивается в течение 10–14 дней, показано дренирование полости перикарда.

Положительный эффект нестероидных противовоспалительных средств в лечении перикардита убедительно не доказан. Прием данных препаратов ассоциируется с желудочно-кишечными расстройствами и кровотечениями. Аналогично, системные кортикостероиды хотя и могут улучшать клиническое течение перикардита, но в то же время вызывают побочные эффекты и не предотвращают развитие констриктивного перикардита. Данные о целесообразности назначения нестероидных противовоспалительных средств и кортикостероидов при перикардите на фоне терминальной стадии почечной недостаточности противоречивы.

Некоторые клинические признаки позволяют прогнозировать неэффективность интенсификации диализной терапии и, соответственно, обосновать целесообразность раннего дренирования полости перикарда. В своей работе De Rase и соавторы (7) высказывают мнение, что при наличии большого перикардального выпота, температуры тела, превышающей 102°F\*, и хрипов в легких следует проводить перитонеальный диализ, поскольку гемодинамика таких больных слишком нестабильна для проведения гемодиализа. При систолическом давлении ниже 100 мм рт. ст., набухании яремных вен, лейкоцитозе ( $>15\ 000/\text{мм}^3$ ), а также сдвиге лейкоцитарной формулы влево следует подумать о недостаточной эффективности только диализа.

\* 38,9°C. (Прим. перев.)

При сочетании нескольких таких признаков вероятность выявления положительного эффекта интенсификации диализной терапии низкая. Таким образом, состояние лихорадящего больного с интоксикацией, большим перикардиальным выпотом и нестабильной гемодинамикой вряд ли существенно улучшится только лишь от диализа, поэтому следует рассмотреть возможность дренирования перикардиальной полости.

Перикардиоцентез ассоциируется с высокой частотой развития тяжелых осложнений, включая пенетрацию стенки предсердия или желудочка и венечных артерий. В большинстве исследований сообщается о высоких уровнях заболеваемости и смертности, связанных с перикардиоцентезом. Кроме того, перикардиоцентез не позволяет окончательно решить проблему перикардиального выпота, поскольку после его проведения жидкость часто накапливается повторно. Поскольку гнойный перикардит у больных с терминальной стадией почечной недостаточности развивается редко, им практически нет необходимости проводить диагностический перикардиоцентез. Таким образом, перикардиоцентез рекомендуется исключительно в крайне неотложных ситуациях как метод лечения последнего выбора.

Субксифоидальная перикардиотомия считается относительно безопасным и эффективным методом дренирования полости перикарда. Она, как правило, хорошо переносится больными с уреимией, находящимися в тяжелом состоянии с зачастую нестабильной гемодинамикой, по сравнению с более обширной (и, соответственно, более радикальной) перикардэктомией. Субксифоидальная перикардиотомия характеризуется низкой частотой развития осложнений, однако данный метод иногда не эффективен (6% случаев).

Перикардэктомия — это радикальное хирургическое вмешательство, которое предотвращает повторное накопление жидкости и такое позднее осложнение, как констриктивный перикардит. Однако это обширная хирургическая операция, требующая проведения общей анестезии и срединной стернотомии или передней торакотомии. Перикардэктомия остается методом выбора при констриктивном перикардите.

## **РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

При рассмотрении проблемы сердечно-сосудистых осложнений при заболеваниях почек следует изначально учитывать риск развития ренопаренхиматозной артериальной гипертензии и влияние данной патологии на структуру и функцию сердца. Ренопаренхиматозная гипертензия (12–22) вызывается заболеваниями почек и является самой распространенной причиной вторичной гипертензии. Хронические заболевания почек и системная артериальная гипертензия могут сосуществовать в трех различных клинических вариантах, существенно отличающихся друг от друга. Во-первых, эссенциальная гипертензия является важной причиной хронической патологии почек. Плохо контролируемая, тяжелая, устойчивая артериальная гипертензия с течением времени приводит к гипертензивному нефросклерозу. С другой стороны, поражение паренхимы почек является четко доказанным и важным фактором вторичной гипертензии. Таким образом, гипертензия может являться как причиной, так и следствием заболевания почек. Ренопаренхиматозная гипертензия является самой распространенной формой вторичной артериальной гипертензии и составляет от 3 до 5% всех случаев системной артериальной гипертензии. Вторичная гипертензия, вызванная поражением почек, может ускорять снижение их функции при невозможности адекватного контроля заболевания. Иногда бывает сложно клинически различить первичную гипертензию, вызвавшую нефросклероз, и заболевание почек, приведшее ко вторичной гипертензии. Третьим клиническим случаем, при котором хроническое поражение почек и гипертензия

**Таблица 2**  
**Наиболее распространенные причины ренопаренхиматозной артериальной гипертензии**

Поражение клубочков
Постинфекционный гломерулонефрит
Фокальный сегментарный склероз
Мембранозный гломерулонефрит
Ренальный васкулит
Диабетическая нефропатия
Прогрессирующий гломерулонефрит
Волчаночный нефрит
Интерстициальные заболевания почек
Поликистоз почек
Хронический интерстициальный нефрит

могут сосуществовать, является ишемическая болезнь почек, которая будет коротко обсуждаться далее.

Ренопаренхиматозная гипертензия может возникать практически вследствие любого поражения паренхимы почек (табл. 2). Пациент, который, казалось бы, страдает первичной гипертензией, в действительности может иметь заболевание почек, вызвавшее гипертензию. Первичное обследование всех больных с артериальной гипертензией должно включать скрининг на предмет почечной патологии. Определение уровней азота мочевины крови и креатинина сыворотки, а также развернутый анализ мочи с исследованием ее осадка позволяет часто, хотя и не всегда, исключить значимое фоновое нефрологическое заболевание. Изменения со стороны мочи, позволяющие заподозрить поражение почек, вызывающее артериальную гипертензию, включают наличие клеточных и зернистых цилиндров, выраженную гематурию, пиурию и потери белка с мочой, превышающие 150 мг/сут.

### **Патогенез**

Ренопаренхиматозная гипертензия, наиболее вероятно, развивается вследствие сочетанного действия ряда независимых механизмов. К ним относятся: задержка натрия, ведущая к увеличению объема циркулирующей крови, повышение активности эндогенных вазопрессоров и снижение активности эндогенных вазодилататоров. Точные механизмы, ведущие к развитию гипертензии при хронической почечной недостаточности, пока еще полностью не изучены, однако недавние исследования позволили пролить свет на некоторые из них. Традиционно внимание исследователей было обращено на объем-зависимые механизмы, ренин-ангиотензиновую систему и почечные простагландины; в последнее время все большее внимание посвящается другим прессорным и вазодилатирующим системам, включая эндогенный дигиталисоподобный фактор, эндотелин и эндотелиальный фактор расслабления, а также оксид азота (NO). Задержка натрия и объем-зависимые механизмы ренопаренхиматозной гипертензии имеют ключевое значение в подходах к лечению больных и будут обсуждаться более подробно.

### **Потребление натрия**

Нарушение экскреции натрия почками приводит к положительному балансу натрия и способствует развитию ренопаренхиматозной гипертензии. С клинической точки зрения нарушение экскреции натрия является важнейшим механизмом ренопаренхиматозной гипертензии. У больных с почечной недостаточностью имеет место повышенное содержание натрия во внеклеточной жидкости по сравнению со



здоровыми лицами и больными с первичной гипертензией. Возрастание концентрации натрия во внеклеточной жидкости прямо связано с увеличением ее объема и гипертензией. Изменения в поступлении натрия в организм оказывают непосредственное влияние на уровень артериального давления (АД) у больных с хронической почечной недостаточностью, причем, чем хуже функция почек, тем теснее эта взаимосвязь. Увеличение потребления натрия больными с хронической почечной недостаточностью приводит к возрастанию объема внеклеточной жидкости и повышению артериального давления. Повышение АД при определенном увеличении объема внеклеточной жидкости выражено в большей степени у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Уменьшение поступления натрия с пищей позволит многим больным с хронической почечной недостаточностью уменьшить объем внеклеточной жидкости и снизить уровни АД. Такая чувствительность гипертензии, вызванной поражением почек, к содержанию натрия является ключевым фактором выбора соответствующей антигипертензивной терапии.

Несмотря на важную роль нарушений экскреции натрия и увеличения объема внеклеточной жидкости в патогенезе ренопаренхиматозной гипертензии, среди гемодинамических нарушений чаще всего наблюдается повышение периферического сосудистого сопротивления, а не увеличение сердечного выброса. Механизмы такого повышения периферического сосудистого сопротивления точно неизвестны. Связь между увеличением объема внеклеточной жидкости и повышением АД является сложной и может объясняться изменениями функции вегетативной нервной системы, нейрогуморального контроля АД и, возможно, местных сосудистых факторов, в частности повышением содержания кальция в цитозоле гладкомышечных клеток сосудов. У больных с натрий-чувствительной гипертензией на фоне хронического поражения почек существует сложная связь между увеличением объема жидкости и периферическим сосудистым сопротивлением.

### ***Лечение ренопаренхиматозной гипертензии: акцент на баланс натрия***

Независимо от механизмов, ведущих от перегрузки объемом к гипертензии, задержка натрия и связанное с ней возрастание объема внеклеточной жидкости играют ключевую роль в патогенезе ренопаренхиматозной гипертензии. Следовательно, терапевтические мероприятия, направленные на уменьшение общего содержания натрия в организме, часто оказываются довольно эффективными для снижения АД у больных с ренопаренхиматозной гипертензией. Даже незначительное повышение общего содержания натрия в организме может вызывать значительное повышение АД. Поэтому первым этапом лечения ренопаренхиматозной артериальной гипертензии является снижение концентрации натрия во внеклеточной жидкости.

Лечение больных с вторичной артериальной гипертензией на фоне хронической почечной недостаточности происходит часто и является, как правило, сложной задачей для врача общей практики. При ряде заболеваний почек повышение системного АД свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и существует много доказательств в пользу того, что гипертензия, независимо от причины, ускоряет снижение функции почек. Таким образом, сохранение функции почек является убедительным доводом в поддержку необходимости ранней диагностики и тщательного контроля артериальной гипертензии. При ряде заболеваний доказано, что, независимо от действовавших механизмов, лечение гипертензии у пациентов с различными заболеваниями почек замедляет скорость прогрессирующего их поражения. В связи с тем, что распространенность и тяжесть артериальной гипертензии увеличиваются

**Таблица 3**  
**Ограничение потребления натрия с пищей**  
**при хронической почечной недостаточности**

- 
1. Начинать ограничение натрия с 2 г в сутки (88 мэкв. в сутки)
  2. Серийное взвешивание и контроль артериального давления
  3. Контроль уровней азота мочевины и креатинина крови в динамике
  4. При необходимости заместительной терапии  $\text{NaHCO}_3$ , контролировать потребление натрия
  5. Избегать калийсодержащих заменителей соли
- 

по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), очень важно внимательно наблюдать за больными с частым пересмотром предписанного лечения.

### **Ограничение потребления натрия**

Как указывалось ранее, задержка натрия и связанное с этим возрастание объема внеклеточной жидкости играют центральную роль в патогенезе ренопаренхиматозной артериальной гипертензии. Терапевтические мероприятия, направленные на уменьшение содержания натрия во внеклеточной жидкости, зачастую эффективно снижают АД. Ограничение потребления натрия и мочегонные средства являются ключевыми компонентами эффективной антигипертензивной терапии у пациентов с заболеваниями почек. Без ограничения потребления натрия с пищей достичь адекватного контроля АД у больных с хроническими заболеваниями почек крайне сложно или даже невозможно.

Практические рекомендации, касающиеся ограничения потребления натрия с пищей, обобщены в таблице 3. В реальных условиях 2 г натрия в сутки (т. е. 88 мэкв. натрия) — это минимальное количество натрия, которое можно употреблять в амбулаторных условиях. Для поддержания такого низкого потребления натрия необходимо разработать подробные диетические рекомендации для пациента и установить взаимопонимание с ним. Например, бакалейные товары, такие как консервированные в жестяных банках овощи и супы, готовые к употреблению мясные продукты и большинство видов так называемой быстрой еды — fast food имеют крайне высокое содержание натрия, так же как и большинство сезонных консервов. Многие полуфабрикаты являются богатым источником натрия. Существуют различные информационные материалы, в которых указано содержание натрия в различных видах пищи, рекомендуемой для соблюдения диеты с низким содержанием натрия. Кроме того, весьма полезными, на наш взгляд, являются повторные консультации и образовательная работа, проводящиеся клиническими диетологами, наряду с тщательным наблюдением за больными. Больных следует предупреждать относительно возможного использования заменителей соли: многие из них содержат калий и, следовательно, не должны употребляться пациентами с нарушением функции почек и снижением способности к выведению калия.

В связи с тем, что больные с хроническими заболеваниями почек плохо адаптируются к быстрым изменениям в потреблении натрия, ограничение натрия следует начинать под тщательным медицинским контролем. После резкого уменьшения поступления натрия с пищей у некоторых больных экскреция натрия с мочой не снижается, вследствие чего может развиваться отрицательный натриевый баланс. Подобная тенденция к потере натрия, как правило, обратима в течение нескольких недель, тем не менее, отрицательный натриевый баланс при первичной коррекции пищевого рациона может привести к уменьшению объема внеклеточной жидкости и развитию преренальной азотемии.

Количество натрия, поступающего с пищей, должно регулироваться индивидуально и тщательно контролироваться. За каждым нефрологическим больным нужно наблюдать с целью выявления возможных признаков уменьшения объема внеклеточной жидкости (ортостатическая гипотензия или быстрое уменьшение массы тела) или усугубления азотемии. Повторное взвешивание и контрольные биохимические анализы крови часто помогают определить «идеальную» массу тела (объем внеклеточной жидкости) для оптимального контроля АД.

### **Мочегонная терапия**

В связи с тем, что попытки снизить АД с помощью строгого ограничения потребления соли с пищей не всегда хорошо переносятся пациентами, тем более что почечная недостаточность требует от них и других ограничений в диете (например, ограничение потребления белка), следующим этапом для поддержания баланса натрия является мочегонная терапия. Если попытка ограничить потребление натрия с пищей плохо переносится или же не позволяет уменьшить общее содержание натрия в организме, то к антигипертензивным препаратам следует добавить диуретики.

#### **Тиазидные диуретики**

При помощи только тиазидных диуретиков, как правило, не удается обеспечить адекватный натрийурез у больных с уровнем креатинина, превышающим 2,0 мг/дл (176,6 мкмоль/л\*), или с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. Это, вероятно, связано как с недостаточным поступлением натрия в дистальные отделы нефрона, так и с недостаточной доставкой препарата к месту своего действия. Таким образом, прием исключительно тиазидных диуретиков больным с выраженным снижением функции почек не рекомендуется.

#### **Петлевые диуретики**

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) являются препаратами выбора для контроля объема внеклеточной жидкости и АД у больных со СКФ не выше 30 мл/мин. В отличие от тиазидных, петлевые диуретики обеспечивают эффективный натрийурез при СКФ значительно ниже 30 мл/мин, даже если их использовать в качестве монотерапии, хотя по мере прогрессирования почечной недостаточности могут понадобиться очень высокие дозы. Петлевые диуретики воздействуют путем угнетения реабсорбции хлоридов (и натрия) в медулярном толстом восходящем колоне петли Генле, в котором реабсорбируется примерно 25–30% профильтрованного натрия. Учитывая большое количество натрия, реабсорбируемое в данном сегменте нефрона, становится понятным мощный натрийуретический эффект указанных средств.

Поскольку данные препараты воздействуют со стороны просвета, для осуществления своего эффекта они должны проникнуть в просвет канальцев как путем клубочковой фильтрации, так и путем канальцевой секреции. Кривая «доза-эффект» петлевых диуретиков имеет сигмовидную форму, поскольку натрийуретический эффект зависит от пороговой концентрации препарата, поступившего к месту своего действия. Один из подходов к подбору оптимальной дозы диуретика заключается в постепенном ее повышении вплоть до достижения желаемого натрийуретического эффекта. Данная доза будет соответствовать определенной точке на восходящей

\* Здесь и в дальнейшем при переводе единицы измерения были изменены с мг/дл в мкмоль/л. (Прим. перев.)

части кривой, где незначительное увеличение поступления диуретика сопровождается существенным усилением натрийуреза.

Типичной ошибкой практического использования петлевых диуретиков является увеличение кратности их приема, а не разовой дозы. Если при данной дозировке натрийуретический эффект недостаточен, вместо того чтобы увеличить дозу, врач увеличивает кратность применения *одной и той же* дозы препарата, ошибочно предполагая при этом усиление диуретического эффекта. Следует повышать разовую дозу до достижения надлежащего натрийуреза. Если после этого все еще требуется усилить натрийурез, можно увеличивать разовую дозу либо частоту приема. Следует отметить, что после достижения определенной дозы кривая зависимости «доза-эффект» становится плоской. При достижении такого уровня дальнейшее повышение разовой дозы не имеет смысла. Если требуется дальнейшее повышение экскреции натрия, что обеспечивается максимальной эффективной однократной дозой петлевого диуретика, можно назначить дополнительные приемы *эффективной* дозы препарата. Как правило, применение фуросемида требует двукратного дозирования, тогда как буметанид назначается один раз в сутки. При слабой эффективности разовые дозы препарата можно повышать до максимума, составляющего около 480 мг. Последующее повышение разовых доз фуросемида вряд ли будет сопровождаться возрастанием эффективности, кроме того, при этом увеличивается риск ототоксичности.

Постоянное ограничение поступления натрия с пищей является очень важным во время мочегонной терапии, поскольку задержка натрия может иметь место в период между приемами диуретика. В случае неэффективного ограничения приема натрия с пищей степень задержки натрия бывает достаточной для того, чтобы полностью нейтрализовать натрийуретический эффект петлевых диуретиков.

Наш клинический опыт показывает, что ежедневное взвешивание является самым полезным индикатором изменений содержания внеклеточного натрия. Если взвешивание проводить в одно и то же время дня на тех же весах, то масса тела является достаточно чувствительным индикатором изменений натриевого баланса. Часто при этом можно установить «идеальную» массу тела, при которой легче контролировать АД. Определение выведенного натрия в суточной моче — достаточно трудоемкий и требующий временных затрат метод, который, однако, можно использовать, когда необходимо оценить, насколько больной выполняет рекомендации по ограничению потребления соли или при подозрении на повышенные потери натрия.

У больных с нефротическим синдромом может наблюдаться резистентность к действию диуретиков даже при сохраненной СКФ. Это, возможно, обусловлено связыванием диуретика внутри просвета почечных канальцев альбумином, который инактивирует диуретик прежде, чем тот достигнет места своего действия в петле Генле. Убедительных доказательств этого на людях пока еще не получено, но диуретикорезистентность у больных с нефротическим синдромом представляет собой серьезную клиническую проблему.

Стартовая доза фуросемида у больных со снижением СКФ на 50% и ниже нормы составляет примерно 40 мг внутривенно или 80 мг перорально. Соответствующая доза буметанида составляет около 1 мг внутривенно или внутрь. Дозу фуросемида можно титровать до 120–160 мг внутривенно или 240–320 мг перорально, а дозу буметанида можно титровать до 4–6 мг внутривенно или перорально.

Лечение петлевыми диуретиками может осложниться гипокалиемией и нарушением толерантности к глюкозе. Риск ототоксичности возрастает при почечной недостаточности или при одновременном назначении аминогликозидов. Кроме того,

следует соблюдать осторожность во избежание избыточного диуреза, ведущего к уменьшению внутрисосудистого объема и преренальной азотемии.

### **Блокада ренин-ангиотензиновой системы**

Существует множество доказательств, свидетельствующих о том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы оказывает защитное действие на почки у больных с артериальной гипертензией и ренопаренхиматозными заболеваниями, причем не только благодаря снижению АД (16–22). В ряде клинических исследований было доказано положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при нефропатии на фоне сахарного диабета 1-го типа, недиабетическом поражении почек и гипертензивном нефросклерозе (17–19). В нескольких относительно недавних исследованиях засвидетельствована преимущественная эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (AT<sub>1</sub>) при сахарном диабете 2-го типа с нефропатией (20–22). В исследовании IDNT (21) 1715 гипертензивным больным с диабетом 2-го типа и нефропатией рандомизированно назначались ирбесартан — 300 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут или плацебо. Средний период наблюдения составил 2,6 года, а целевой уровень АД достигал 135/85 мм рт. ст. При лечении ирбесартаном риск достижения совокупной конечной точки (увеличение в 2 раза по сравнению с исходным уровня креатинина сыворотки, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и смерть от любой причины) был на 20% ниже, чем в группе больных, получавших плацебо ( $p = 0,02$ ), и на 23% ниже, чем в группе больных, принимавших амлодипин ( $p = 0,006$ ). Данные отличия нельзя было объяснить разностью в достигнутых уровнях АД. Хотя в исследовании IDNT ирбесартан оказывал более благоприятное, чем амлодипин, влияние на частоту прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии, не было выявлено существенной разности между двумя группами лечения в показателе смерти от любой причины или совокупной сердечно-сосудистой конечной точки.

В исследовании RENAAL (20) у больных с сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией сравнивалась эффективность доз лосартана 50 или 100 мг в сутки с таковой плацебо. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 3,4 года. Первичная совокупная конечная точка включала случаи увеличения в 2 раза по сравнению с исходным уровня креатинина сыворотки, прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии и смерти. В результате первичной конечной точки достигло 327 пациентов из группы лечения лосартаном и 359 пациентам из группы плацебо (снижение риска на 16%,  $p = 0,02$ ). Положительный эффект лечения оказался более выраженным, чем предполагаемый вследствие снижения АД. При приеме лосартана протеинурия уменьшилась на 35% ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо).

Приведенные данные указывают на то, что блокада ренин-ангиотензиновой системы является логически обоснованным методом первичной антигипертензивной терапии наряду с контролем объема внеклеточной жидкости.

### **Блокаторы кальциевых каналов и ренопаренхиматозная гипертензия**

Два рандомизированных исследования у пациентов с хроническими заболеваниями почек четко определили роль блокаторов кальциевых каналов в арсенале антигипертензивных средств, применяющихся для замедления прогрессирования поражения почек. В исследовании IDNT у больных, принимавших амлодипин или плацебо, вероятность прогрессирования заболевания почек была выше, чем у пациентов, получавших ирбесартан (21). Исследование AASK было спланировано с целью срав-

нения влияния трех различных режимов лечения на прогрессирование почечной недостаточности у афроамериканцев с клиническим диагнозом гипертензивного нефросклероза (17). Первая группа больных получала амлодипин, вторая — ингибитор АПФ, а третья —  $\beta$ -блокатор в качестве первичной терапии. Для достижения целевых средних уровней АД 92 или 107 мм рт. ст. использовались дополнительные препараты. Лечение амлодипином было преждевременно остановлено в связи с более быстрым снижением СКФ у больных, принимавших амлодипин, по сравнению с лицами, получавшими ингибитор АПФ. Разность, однако, оказалась существенной только среди больных с протеинурией, превышающей 220 мг белка на 1 г креатинина, в то время как у большинства больных с менее выраженной протеинурией достоверных различий не отмечали.

Несмотря на достаточное количество доказательств, свидетельствующих о том, что блокаторы кальциевых каналов, используемые в качестве препаратов первой линии, обладают менее выраженным нефропротекторным эффектом, чем ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II типа AT<sub>1</sub> (даже при достижении подобных показателей АД), в клинической практике монотерапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II типа AT<sub>1</sub> редко оказывается достаточно (17, 20, 21). Как правило, больные с тяжелым поражением паренхимы почек и нарушением их функции нуждаются как минимум в трех-четырёх антигипертензивных препаратах для достижения целевых уровней АД (20, 21). Действительно, эффективный режим антигипертензивной терапии включает многие препараты, среди которых диуретики и блокаторы кальциевых каналов являются неотъемлемыми компонентами. Например, у пациента с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией лечение можно начать с диуретика в комбинации с ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II, а затем добавить блокатор кальциевых каналов для достижения целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст.

В итоге, согласно имеющимся доказательствам, у больных с нефропатией и выраженной протеинурией ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в качестве терапии первой линии оказывают более выраженный нефропротекторный эффект, чем антигипертензивные средства других классов, включая блокаторы кальциевых каналов. И наоборот, у больных с легкой протеинурией не имеется достаточных доказательств, свидетельствующих о преимуществах одного класса антигипертензивных средств перед другими. Поскольку большинству больных с артериальной гипертензией и поражением почек для достижения адекватного контроля АД требуется несколько антигипертензивных средств, назначение блокаторов кальциевых каналов в дополнение к ингибиторам АПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина является эффективным и безопасным подходом. Более того, нет достаточных доказательств того, что дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов менее эффективны, чем недигидропиридиновые, в лечении гипертензии у больных с хроническими заболеваниями почек на фоне сахарного диабета или без такового, особенно если данные препараты используются в сочетании с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II.

### ***Важность проблемы терминальной стадии почечной недостаточности для кардиолога***

Поскольку многих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями есть также сопутствующее поражение почек, которое часто прогрессирует до развития терминальной стадии, кардиологу чрезвычайно важно учитывать необходимость достижения целевых уровней АД в данной популяции (23–25). Среди больных с тер-

минальной стадией почечной недостаточности показатель смертности составляет около 25% ежегодно. Сердечно-сосудистые нарушения являются ведущей причиной смерти больных, находящихся на гемодиализе, особенно на протяжении первого года лечения. Длительный анамнез артериальной гипертензии у таких пациентов ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти. Контролируемых исследований, которые подтвердили бы благоприятный эффект антигипертензивной терапии у пациентов, находящихся на гемодиализе, не проводилось. Однако существует единое мнение, что надлежащий контроль АД является крайне важным для увеличения выживаемости. Гипертензия — ключевой предиктор ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с уреемией, даже более мощный, чем курение и гипертриглицеридемия. Имеется очень мало исследований, в которых сравнивались бы различные режимы антигипертензивной терапии у таких больных, а в клинической практике большинству нефрологов приходится экстраполировать результаты, полученные у больных с относительно нормальной функцией почек, на пациентов с поздними стадиями почечной патологии.

В недавнем исследовании подтверждена безопасность блокаторов кальциевых каналов у пациентов, находящихся на гемодиализе. Terel и соавторы (25) ретроспективно изучали взаимосвязь между приемом антагонистов кальция и смертностью у 188 больных, находящихся на гемодиализе. Через 30 месяцев наблюдения 51 (27%) больной умер, при этом в 72% случаев смерть наступила от сердечно-сосудистых причин. Группа умерших пациентов была достоверно старше по возрасту, частота курения среди этих больных оказалась выше, а индекс массы тела — ниже, чем у пациентов, оставшихся в живых. Относительное число больных, принимавших блокаторы кальциевых каналов, было значительно выше среди выживших, нежели среди умерших участников исследования. Среди тех, кому была назначена терапия блокаторами кальциевых каналов, наблюдалось значительное снижение смертности — на 67% ( $p < 0,001$ ). В связи с ретроспективным характером данного исследования нельзя с уверенностью констатировать взаимосвязь между приемом блокаторов кальциевых каналов и смертностью. Тем не менее, данное исследование указывает на то, что применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов, находящихся на гемодиализе, как минимум может считаться безопасным.

### КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

ИБС часто встречается среди больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Согласно базе данных нефрологических больных США, ИБС уже имела место у 40,8% из 3399 больных, недавно переведенных на хронический гемодиализ (26). Частота развития ИБС среди больных, уже находящихся на гемодиализе, еще выше. В канадском исследовании пациентов, получающих гемодиализ, частота случаев инфаркта миокарда или стенокардии, требующей госпитализации, составила 10% в год (24). У больных с хроническим пиелонефритом или интерстициальным заболеванием почек ИБС развивается чаще, нежели у пациентов с другими формами почечной недостаточности (27).

Развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза ускоряется на фоне почечной недостаточности. В целом, факторы риска развития ИБС у больных с терминальной стадией почечной недостаточности те же, что и в общей популяции. У пожилых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности риск выявления артериографически значимого поражения коронарных сосудов выше. Артериальная гипертензия и сахарный диабет также часто встречаются у таких пациентов. Наблюдаются нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, даже при

отсутствии явного сахарного диабета. Снижение фибринолитической активности, тромбоцитопатии и кальцификации сосудов могут повышать риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности выявлены нарушения липидного обмена. Уровень общего холестерина может оставаться нормальным. Повышение содержания триглицеридов и снижение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) характерны для больных, находящихся на гемодиализе, а также на перитонеальном диализе, у которых, помимо этого, могут повышаться уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (28). Гипертриглицеридемия обусловлена нарушениями обмена липопротеинов очень низкой плотности. У больных, находящихся на гемодиализе, наблюдается также повышение уровней липопротеина(а), являющееся независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе пациентов. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности белой расы наблюдаются более низкие уровни ЛПВП, чем у афроамериканцев (27). При нефротическом синдроме имеет место повышение уровней общего холестерина и ЛПНП наряду со снижением ЛПВП. Повышенный уровень гомоцистеина, являющегося фактором риска развития атеросклероза, также характерен для больных с терминальной стадией почечной недостаточности.

Клинические симптомы ИБС у больных с терминальной стадией почечной недостаточности могут быть атипичными. Возможна немая ишемия миокарда в связи с наличием автономной нейропатии, вызванной сахарным диабетом или другими заболеваниями. Симптомы ишемии миокарда могут наблюдаться даже при отсутствии значимой обструкции эпикардальных коронарных артерий. Существуют доказательства поражения мелких коронарных сосудов при артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и сахарном диабете, что часто имеет место у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Повышенная потребность миокарда в кислороде может возникать вследствие гипертрофии левого желудочка, перегрузки объемом и давлением либо увеличения сердечного выброса на фоне анемии и артерио-венозной фистулы. Анемия ухудшает доставку кислорода к сердечной мышце. Изменения сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме, которые могут свидетельствовать об ишемии, часто наблюдаются у больных с терминальной стадией почечной недостаточности при отсутствии значительного поражения коронарных сосудов. Специфичность стресс-теста с таллием в данной группе больных низкая (29). В качестве диагностической пробы лучше использовать стресс-эхокардиографию с добутамином (30). Для окончательного диагноза может потребоваться ангиография коронарных сосудов.

Лечение ИБС у таких пациентов подобно таковому у больных без заболевания почек. Дозы препаратов, выводящихся через почки, следует снизить. Поддержание гематокрита на уровне выше 30% с использованием эритропоэтина позволяет улучшить толерантность к физической нагрузке (31, 32). У больных, находящихся на длительном гемодиализе и перенесших инфаркт миокарда, прогноз неблагоприятный. После острого инфаркта миокарда смертность от сердечных причин составляет 41% в течение ближайшего года, 52% — через 2 года и 70% — через 5 лет наблюдения (33). Таким образом, это вполне оправдывает агрессивный подход к профилактике и лечению острого инфаркта миокарда у таких пациентов. При проведении коронарной ангиографии предпочтение следует отдавать неионным контрастными средствами. Гидратация, проводимая до и после процедуры, ультрафильтрация и, вероятно, N-ацетилцистеин могут уменьшить риск (34). Коронарная ангиопластика поначалу дает хорошие результаты, однако впоследствии наблюдается высокая



частота рестенозов. Аортокоронарное шунтирование является хорошей альтернативой для некоторых больных, однако связано с повышенной смертностью, достигающей 10%, а также высокой периоперативной заболеваемостью (35).

## **ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Изменения структуры и функции сердца у больных хронической почечной недостаточностью подтверждаются гемодинамическими и эхокардиографическими исследованиями (37). Этиология данных изменений многофакторная (табл. 4). Все причины можно разделить на 4 основные категории: (1) условия нагрузки, влияющие на функцию миокарда; (2) условия, нарушающие систолическую функцию непосредственно в связи со своим отрицательным инотропным эффектом или опосредованно, путем повреждения миокарда; (3) нарушения диастолической функции миокарда и (4) нарушения регуляции кровообращения со стороны нервной системы.

### ***Условия нагрузки***

Низкий сердечный выброс стимулирует симпатическую нервную, ренин-ангиотензин-альдостероновую системы и систему аргинин-вазопрессин, в результате чего развивается задержка натрия и воды. По закону Франка-Старлинга увеличение преднагрузки (конечно-диастолического объема или давления в левом желудочке) приводит к увеличению ударного объема. Однако избыточное возрастание преднагрузки, выходящее за пределы оптимального уровня, приводит к венозному застою в легких. Как правило, давление заклинивания в легочных капиллярах, превышающее 20 мм рт. ст., приводит к легочному застою, а превышающее 30 мм рт. ст. — к отеку легких. Однако в условиях повышенной проницаемости легочных капилляров и при снижении онкотического давления плазмы крови признаки легочного застоя и отек легких могут развиваться и при более низких параметрах давления заклинивания. Задержка воды и натрия может вызывать отек легких у больных с острой или хронической почечной недостаточностью в условиях избыточного потребления жидкости. Более того, как наблюдалось в случаях терминальной стадии почечной недостаточности, повышенная проницаемость легочных капилляров может приводить к отеку легких даже при нормальных значениях давления заклинивания в легочных капиллярах (36). Подтверждением такого возможного механизма является скорость, с которой у этих больных накапливается жидкость в плевре и перикарде. Разбавляющий эффект перегрузки объемом на концентрацию протеинов плазмы, содержание которых и без того может быть снижено вследствие протеинурии как компонента нефропатии, повышает склонность к трансудации жидкости и образованию отеков.

В то время, как увеличение постнагрузки не оказывает существенного влияния на ударный объем нормального желудочка, при наличии дисфункции миокарда ударный объем может значительно уменьшаться. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью наблюдается артериальная гипертензия. При терминальной стадии почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на диализе, тяжелая артериальная гипертензия развивается, как правило, вследствие задержки натрия и воды. Такая гипертензия наблюдается и у больных, перенесших нефрэктомии, она является исключительно объем-зависимой. У некоторых больных артериальная гипертензия развивается вторично на фоне возрастания периферического сопротивления вследствие повышения активности ренина плазмы; при этом АД не удается контролировать путем уменьшения объема крови, однако оно снижается после двусторонней нефрэктомии. Таким образом, задержка натрия и воды при хронической почечной недостаточности ведет к увеличению как преднагрузки,

**Таблица 4**  
**Факторы, влияющие на функцию миокарда**  
**при хронической почечной недостаточности**

---

Состояния, влияющие на нагрузку
Анемия
Гипертензия
Задержка жидкости
Артерио-венозная фистула
Дефицит тиамина
Систолическая дисфункция
Ишемия миокарда, инфаркт миокарда
Гиперкалиемия
Гипокальциемия
Метаболический ацидоз
Уремическая интоксикация
Миокардиальный фиброз
Поражение клапанов сердца
Диастолическое наполнение
Заболевания перикарда
Гипертрофия левого желудочка
Миокардиальный фиброз
Нервная регуляция
Автономная нейропатия

---

так и постнагрузки и может ускорять развитие застойной сердечной недостаточности. При хронической почечной недостаточности наблюдается снижение эластичности аорты и крупных артерий, что сопровождается увеличением постнагрузки. Перегрузка давлением и объемом способствует развитию, соответственно, концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка. После трансплантации почки может наблюдаться регресс гипертрофии левого желудочка.

Сердечная недостаточность развивается, если сердечный выброс не удовлетворяет метаболические потребности тканей. При анемии и наличии артерио-венозной фистулы имеет место повышение сердечного выброса и среднего АД, однако системное сосудистое сопротивление является нормальным. Используя такие компенсаторные механизмы, как гипертрофия и дилатация, нормальное сердце может обеспечивать удовлетворительную оксигенацию тканей на протяжении длительного времени. Однако при нарушении функции миокарда данных компенсаторных механизмов недостаточно, а повышение сердечного выброса приводит к клиническому проявлению сердечной недостаточности. Увеличение сердечного выброса наблюдается при гематокрите ниже 25%; уменьшение вязкости крови является основной причиной возрастания сердечного выброса. У больных с застойной сердечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, использование эритропоэтина позволяет повысить уровень гематокрита и облегчить симптоматику, однако не увеличивает выживание (31, 32). У многих больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих эритропоэтин, повышается АД вследствие увеличения периферического сосудистого сопротивления. Гипоксия тканей на фоне анемии вызывает автономную рефлекторную реакцию, сопровождающуюся снижением артериального сопротивления.

Довольно часто наблюдается сердечная недостаточность с высоким выбросом, развивающаяся вследствие хирургического создания артерио-венозных шунтов для проведения гемодиализа (38). Средняя скорость кровотока через эти шунты составляет 1,5 л/мин. При этом описаны случаи увеличения сердечного выброса до 11 л/мин/м<sup>2</sup>, значительно снижающегося после окклюзии шунта. Хотя анемия

также играет свою роль в повышении сердечного выброса, дополнительная гемодинамическая нагрузка, созданная шунтом, может объяснить развитие сердечной недостаточности. Ушивание фистулы или ее хирургическая коррекция, направленная на уменьшение размера, могут уменьшить тяжесть сердечной недостаточности. Водорастворимые витамины подвергаются диализу, однако считается, что потеря тиамина с последующим развитием синдрома бери-бери редко является причиной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом.

### **Систолическая дисфункция**

Несмотря на то, что вопрос о существовании кардиомиопатии, вызванной «уремической интоксикацией», обсуждается уже около пяти десятилетий, ее существование как отдельной нозологической формы пока еще убедительно не доказано. Поскольку у больных с уремией часто имеются другие состояния, нарушающие функцию миокарда, например, анемия, артерио-венозная фистула, артериальная гипертензия и ИБС, сложно оценить степень влияния собственно уремии на функцию сердечной мышцы. В эхокардиографическом исследовании у больных с уремией наблюдалась дилатация левого желудочка, гипертрофия и увеличение соотношения диаметра полости левого желудочка и толщины стенок, что свидетельствовало о неадекватной гипертрофии. Дисфункция миокарда на фоне уремии часто имеет многофакторный генез и является обратимой. Систолическая функция левого желудочка может улучшаться после проведения перитонеального диализа или гемодиализа. Однако такое улучшение может быть связано с уменьшением пред- и постнагрузки. После трансплантации почки у четырех больных с дилатационной кардиомиопатией, нормальными результатами коронарной ангиографии и тяжелой дисфункцией левого желудочка удалось достичь исчезновения симптомов сердечной недостаточности и нормализации фракции выброса левого желудочка (39). Таким образом, хотя данные о существовании уремической кардиомиопатии вызывают сомнения, важно помнить, что идиопатическая кардиомиопатия, наблюдающаяся при уремии, может быть обратимой.

Кальций играет фундаментальную роль в обеспечении сократительной функции миокарда, так как его поступление через каналы сарколеммы регулирует силу сокращений. Но все же хроническая гипокальциемия, как правило, не вызывает сердечной недостаточности. Случаи тяжелой гипокальциемии (<6 мг/дл\*) с признаками застойной сердечной недостаточности описаны у больных после паратиреоидэктомии, находящихся на диализе. Улучшение функции миокарда и разрешение симптомов сердечной недостаточности у них наблюдалось сразу же после начала заместительной внутривенной терапии кальцием. Паратиреоидный гормон может угнетать сократимость сердечной мышцы, поскольку после паратиреоидэктомии описано улучшение функции миокарда. Однако отрицательный инотропный эффект паратиреоидного гормона не доказан. Гиперкалиемия оказывает отрицательное инотропное влияние, однако ее главный отрицательный эффект заключается в электрическом воздействии на миокард. При тяжелом метаболическом ацидозе нарушается высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, а сократимость миокарда нарушается при уровне рН крови ниже 7,2. При вторичном гиперпаратиреозе на фоне хронической почечной недостаточности наблюдается дистрофическая кальцификация мышечных волокон. При хронической почечной недостаточности также зарегистрировано повышение частоты развития кальцифицирующего

\* <1,5 ммоль/л. (Прим. перев.)

аортального стеноза и кальцификации фиброзного кольца митрального клапана. При тяжелых клапанных пороках также может развиваться дисфункция миокарда.

### **Диастолическая дисфункция**

Недавно стало очевидным, что диастолическая дисфункция может вести к сердечной недостаточности даже при нормальной сократительной функции миокарда, особенно у пожилых пациентов и в случае гипертрофии левого желудочка. Для оценки диастолической функции желудочков сердца используется доплерэхокардиография. Многочисленные исследования засвидетельствовали, что нарушения диастолического наполнения наблюдаются у большинства больных с гипертрофией желудочков сердца. Гипертрофия левого желудочка, обнаруженная при эхокардиографии, часто встречается у больных с хронической почечной недостаточностью. Гипертрофия левого желудочка часто развивается и со временем прогрессирует у больных, находящихся на диализе. Описаны также случаи асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки, однако такой тип гипертрофии не является типичным и не связан с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Возникновение гипотензии во время диализа, которое нельзя объяснить изменениями внутрисосудистого объема крови, указывает на нарушение диастолической функции миокарда. Влияние гемодиализа на диастолическое наполнение изучалось при помощи доплерэхокардиографии. Выведение жидкости при гемодиализе уменьшает преднагрузку левого желудочка вплоть до нарушения ранней фазы диастолического наполнения без компенсаторного усиления предсердной фазы наполнения. Гемодиализ без выведения жидкости не сопровождается нарушением диастолического наполнения левого желудочка (40).

Лечение сердечной недостаточности у больных с терминальной стадией почечной недостаточности включает коррекцию обратимых изменений (например, реваскуляризация миокарда), влияние на усугубляющие факторы (например, коррекция тяжелой анемии, гипокальциемии), а также оптимизацию объема крови и АД. Полезными могут быть ингибиторы АПФ, вазодилататоры,  $\beta$ -адреноблокаторы и низкие дозы дигоксина.

### **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК**

До настоящего раздела наш обзор ограничивался обсуждением изменений со стороны сердца, возникающих у больных с заболеваниями почек. Ишемическая болезнь почек (ИБП) является заболеванием почек, встречающимся у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Мы решили описать данную проблему, поскольку ИБП является очень распространенной среди больных с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы и, следовательно, больной с ИБП может обратиться к кардиологу значительно раньше, чем к нефрологу. В настоящее время ИБП считается важной и *потенциально обратимой* причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Данная патология зачастую остается недиагностированной врачами, занимающимися больными с атеросклеротическими осложнениями. Кроме того, распространенность ИБП возрастает. Учитывая это, нам кажется, что практические знания о том, когда следует заподозрить ИБП, как распознать ее основные клинические признаки, а также понимание важности адекватного вмешательства до развития терминальной стадии почечной недостаточности будут полезными практикующему кардиологу.

Под ИБП подразумевается клинически значимое снижение СКФ и/или утрата почечной паренхимы, вызванные гемодинамически значимым атеросклеротичес-

**Таблица 5**  
**Клинические данные, указывающие на высокую вероятность развития ишемической болезни почек**

- 
1. Острая почечная недостаточность, вызванная антигипертензивной терапией, особенно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента
  2. Прогрессирующая азотемия у больного с диагностированной реноваскулярной гипертензией
  3. Острый отек легких на фоне плохо контролируемой артериальной гипертензии и почечной недостаточности
  4. Прогрессирующая азотемия у пожилого пациента с рефрактерной или тяжелой гипертензией
  5. Прогрессирующая азотемия у пожилого пациента с признаками атеросклероза
  6. Необъяснимая прогрессирующая азотемия у пожилого пациента
- 

ким стенозом почечной артерии (41–54). ИБП является одной из ведущих причин прогрессирующего поражения почек и ее распространенность возрастает, особенно среди пожилых пациентов (41–54). ИБП является также важным и частым следствием атеросклеротического стеноза почечной артерии, и ее не следует отождествлять с проблемой реноваскулярной гипертензии. В прошлом основной целью лечения больных со стенозом почечной артерии являлось снижение АД, однако также было признано, что атеросклеротический стеноз почечной артерии может приводить к ишемии почки и прогрессирующему снижению ее функции. В настоящее время ишемия почки рассматривается как важная и потенциально обратимая причина терминальной стадии почечной недостаточности. Чем больше мы узнаем об ишемической нефропатии как распространенной и важной клинической проблеме, тем больше возможностей положительно повлиять на течение данного заболевания. Следовательно, недавний интерес к реноваскулярным заболеваниям вызван не только необходимостью коррекции АД, но и проблемой *сохранения почечной функции*.

### **Распространенность ишемической болезни почек**

Стеноз почечной артерии часто случайно обнаруживается у больных с ИБС. Скрининговое обследование пациентов, подвергающихся катетеризации сердца с помощью абдоминальной аортографии, засвидетельствовало высокую частоту поражения почечных артерий. Анализ данных 1302 из 1651 последовательных больных, подвергавшихся катетеризации сердца, засвидетельствовал наличие выраженного одностороннего стеноза почечной артерии у 11% больных и двустороннего стеноза — у 4% (47). В других больших исследованиях значимый стеноз почечной артерии обнаруживался у 18–30% больных, подвергшихся катетеризации сердца.

### **Естественное течение ишемической болезни почек**

Если стеноз почечной артерии выражен, то имеет место высокий риск его прогрессирования в течение последующих 2 лет, сопряженного с утратой почечной ткани и функции данного органа. Прогрессирующая обструкция почечной артерии наблюдается у 42–53% больных со стенозом почечной артерии, причем его прогрессирование до полной окклюзии наблюдается в 9–16% случаев. Полная окклюзия с большей вероятностью развивается у больных, у которых при первичном исследовании был обнаружен стеноз почечной артерии высокой степени (41–46).

Доля ИБП среди причин терминальной стадии почечной недостаточности составляет 11–14% (65–70, 73). Более того, среди больных, у которых ИБП является причиной терминальной стадии почечной недостаточности, наблюдается более высокая смертность после начала терапии, направленной на замещение функции

почек. Это, скорее всего, связано с наличием у таких пациентов выраженного генерализованного атеросклероза (50). Выживаемость больных с ИБП составляет в среднем 27 месяцев, а пяти- и десятилетняя выживаемость — соответственно 18% и 5%. Пациенты с почечной недостаточностью на фоне ИБП, как правило, не подходят для инвазивного лечения, однако при развитии терминальной стадии почечной недостаточности чрескожная транслюминальная ренальная ангиопластика или хирургическая реваскуляризация становятся приемлемой альтернативой «консервативной» медикаментозной терапии.

### **Патофизиология ишемической болезни почек**

Снижение СКФ, достаточное для повышения уровня креатинина сыворотки крови, как правило, возникает при поражении обеих почек. Таким образом, ИБП может развиваться в одном из двух случаев. Первый — это двусторонний гемодинамически значимый стеноз почечных артерий, приводящий к двусторонней почечной ишемии. Второй — наличие гемодинамически значимого стеноза единственной функционирующей почки или почки, преимущественно обеспечивающей клубочковую фильтрацию. При втором варианте почка со стенозом артерии страдает от хронической ишемии, тогда как контрлатеральная почка была поражена вследствие других причин. Возможными причинами нарушения функции контрлатеральной почки являются тяжелая реноваскулярная гипертензия, вызванная стенозом сосудов, или заболевания почек, для которых характерно преимущественно одностороннее поражение, например, пиелонефрит или травма.

Вследствие постоянного снижения притока крови к почке размеры ее паренхимы уменьшаются: известным клиническим признаком хронической ишемии почки на почве атеросклеротического поражения почечной артерии является одностороннее уменьшение размера органа.

### **Диагностика ишемической болезни почек**

Клинические признаки, свидетельствующие о реноваскулярной гипертензии, указывают на ИБП как причину почечной недостаточности у пациента с сосуществованием почечной недостаточности и гипертензии. Длина почек в норме отличается не более чем на 1–1,5 см. Асимметрия размеров почек у больного с артериальной гипертензией является важным индикатором наличия ИБП. Гипертензия часто развивается внезапно, характеризуется тяжелым течением, резистентностью к лечению и может впервые возникать после 50 лет. Абдоминальный сосудистый шум, выслушивающийся над областью почек или боковых флангов живота, иногда продолжающийся и в диастолу, свидетельствует о реноваскулярном поражении. Кроме того, существует шесть основных клинических случаев, в которых врач должен заподозрить ИБП (51, 52) (табл. 5).

Типичный пациент с вероятной ИБП соответствует следующему описанию: больной старше 50 лет, с признаками генерализованного атеросклероза, трудно поддающейся лечению артериальной гипертензией и прогрессирующей азотемией на фоне антигипертензивной терапии (41–45). У больных с недиагностированной ИБП гипотензивная терапия, особенно ингибиторами АПФ, может вызвать острую почечную недостаточность. Обратимое усугубление азотемии во время лечения ингибиторами АПФ должно натолкнуть на мысль об ИБП. Ингибиторы АПФ могут вызывать острые изменения внутрпочечной гемодинамики. Поддержание необходимой СКФ в почке со стенозированной артерией зависит от ангиотензина II. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию как афферентной, так и эфферентной артериол, однако

с преимущественным влиянием на эфферентную. Вследствие такой дифференцированной вазоконстрикции повышается внутриклубочковое капиллярное давление и, таким образом, поддерживается или возрастает СКФ нефрона. Когда вазоконстрикторное влияние ангиотензина II на эфферентную артериолу блокируется ингибитором АПФ, она расслабляется, и внутриклубочковое фильтрационное капиллярное давление и СКФ снижаются. Хотя острая почечная недостаточность, вызванная ингибитором АПФ, является важным клиническим признаком ИБП, отсутствие данного синдрома не исключает наличия выраженной ИБП: при лечении ингибиторами АПФ острая почечная недостаточность развивается только у 6–38% больных с тяжелым поражением почечных артерий (53). Острая почечная недостаточность, возникшая на фоне гипотензивной терапии, как правило, обратима и указывает на целесообразность дальнейшего клинического обследования.

Признаком выраженного двустороннего атеросклеротического стеноза почечных артерий у больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией и почечной недостаточностью является также рецидивирующий острый отек легких (51, 52). Объем-зависимая реноваскулярная гипертензия, вызванная двусторонним стенозом почечных артерий, является ведущим фактором развития отека легких. Исследований, позволяющих определить, с какой частотой у больных с отеком легких, неконтролируемой гипертензией и азотемией развивается ИБП, не проводилось, однако подобное сочетание заболеваний должно наводить клинициста на мысль о вероятности ИБП. Эпизоды отека легких могут прекратиться после реваскуляризации почек.

Частым клиническим проявлением ИБП является необъяснимая прогрессирующая азотемия у пожилого больного с признаками атеросклероза. Как упоминалось выше, результаты ангиографических исследований указывали на высокую частоту стеноза почечных артерий среди больных с атеросклеротическим поражением других сосудов. Таким образом, данные анамнеза или клинические признаки, указывающие на наличие генерализованного атеросклероза, свидетельствуют также в пользу ишемической нефропатии.

## **Ренография после назначения ингибитора АПФ**

Ренография, выполненная после пробного назначения ингибитора АПФ, является самым информативным неинвазивным методом диагностики *реноваскулярной гипертензии*, однако его точность ограничивается при наличии почечной недостаточности. С помощью данного исследования сложно дифференцировать ИБП и другие заболевания почек.

## **Дуплексная доплеровская сонография**

Дуплексная доплеровская сонография (ДДС) является информативным методом диагностики ИБП. ДДС сочетает методики ультразвукового и доплеровского исследования, что позволяет визуализировать почечную артерию и определить скорость кровотока в ней. ДДС имеет несколько основных преимуществ: данный метод полезен при наличии азотемии; нет необходимости приостанавливать антигипертензивную терапию, как перед проведением ренографии с пробой ингибиторами АПФ; отсутствует риск развития нефропатии при использовании контрастных средств, а также холестериновой эмболии; можно исследовать почечные артерии с обеих сторон. Путем сканирования почки можно выявить даже полную окклюзию почечной артерии. Основными ограничениями ДДС являются: сложность визуализации

по причине ожирения пациента или наличия газа в кишечнике и предшествующих хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Магнитно-резонансная ангиография и спиральная компьютерная томография — новые методики, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью для выявления патологии сосудов почек, однако для проведения КТ необходимо ввести 100–150 мл контраста.

### ***Лечение ишемической болезни почек***

#### **ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Прогноз при медикаментозном лечении ИБП является неблагоприятным, у многих больных наблюдается прогрессирующее ухудшение функции почек. Больные с тяжелым (>75%) двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом, затрагивающим одну функционирующую почку, подвержены риску полной окклюзии почечной артерии. Для восстановления почечного артериального кровотока и сохранения функции почки показано инвазивное вмешательство. Полная окклюзия почечной артерии не всегда свидетельствует о необратимом ишемическом повреждении паренхимы почки, поскольку жизнеспособность ткани может поддерживаться благодаря коллатералям. Это возможно при постепенном развитии артериальной окклюзии. Существует ряд клинических признаков, указывающих на то, что после восстановления артериального кровотока функция почки может восстановиться: (1) размер почки более 9 см; (2) удовлетворительная функция пораженной почки по данным изотопной ренографии; (3) контрастирование дистальных ветвей почечной артерии благодаря коллатеральному кровообращению (по данным ангиографии) при наличии полной проксимальной окклюзии почечной артерии; (4) сохраненные почечные клубочки с минимальными признаками артериолярного склероза по данным биопсии почки; (5) предоперационные уровни креатинина сыворотки крови, не превышающие 3,0 мг/дл (265 мкмоль/л); (6) острое возникновение нарушений функции почки после начала антигипертензивной терапии (особенно ингибитором АПФ) (41–45).

Скорость ухудшения почечной функции также является важным прогностическим признаком исхода вмешательства по поводу ИБП. Быстрое ухудшение функции почки у больного со стенозом почечной артерии (особенно на фоне лечения ингибитором АПФ) указывает на большие шансы восстановления функции почки после вмешательства с целью восстановления почечного артериального кровотока. У больных с тяжелой хронической азотемией (креатинин сыворотки крови >4 мг/дл (353 мкмоль/л) риск тяжелого поражения паренхимы почек довольно высок, а улучшение ренальной функции после реваскуляризации или ангиопластики менее вероятно. Исключением в данной ситуации могут являться случаи полной окклюзии главной почечной артерии, когда жизнеспособность почки поддерживается благодаря коллатеральному кровообращению.

#### **ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ РЕНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА**

Чрескожная транслюминальная ренальная ангиопластика (ЧТРА) не требует общей анестезии и при необходимости ее можно выполнить повторно. У больных со стенозом за пределами участка отхождения почечной артерии от аорты ЧТРА дает отличные результаты. При атеросклеротическом поражении в месте отхождения от аорты ЧТРА менее эффективна. Главной причиной неудачной ангиопластики при такой локализации поражения является рестеноз, связанный с эластическим «рикойлом» дилатированной артерии, неоинтимальной гиперплазией или рецидивом атероматозного поражения. Технические сложности и осложнения при выполнении



ангиографии и ЧТРА у таких пациентов включают острую почечную недостаточность вследствие реакции на контраст и атероэмболию почки.

Использование эндоваскулярных стентов представляет собой новейший подход к лечению больных со стенозом устья артерии и пациентов, которым нецелесообразно проводить хирургическую реваскуляризацию (53). Проблемой при установке стентов является ранний повторный артериальный стеноз. Данная методика требует дальнейшего накопления опыта и оценки, однако все же является перспективной для больных со стенозом устья и пациентов, которым нецелесообразно проводить хирургическое вмешательство.

### **Хирургическая реваскуляризация**

Novick (78) недавно выполнил обзор хирургических методов лечения реноваскулярных заболеваний. Хирургическая реваскуляризация для сохранения функции почек у больных с тяжелым атеросклеротическим окклюзивным поражением обеих почек или единственной почки позволяет улучшить либо стабилизировать функцию почек в 75–89% случаев. Например, в Кливлендской клинике, где хирургической реваскуляризации с целью сохранения функции почек подвергли 161 пациента с критическим двусторонним стенозом почечных артерий или критическим стенозом почечной артерии единственной почки, улучшения функции почек в послеоперационном периоде удалось достичь у 98 (58%) больных, стабилизации — у 50 (31%), а ухудшение наблюдалось всего у 18 (11%) больных.

Хирургическая сосудистая реконструкция почечных артерий сопровождается операционной летальностью 2,1–6,1% и высокой частотой технического успеха. Повышенный риск операционной летальности связан с одновременной двусторонней реваскуляризацией почечных артерий или сочетанием ренальной реваскуляризации с другим обширным хирургическим вмешательством, например, протезированием аорты. По данным большинства исследований хирургическая сосудистая реконструкция характеризуется высокими показателями технического успеха, а частота развития послеоперационного тромбоза или рестеноза не достигает 10%.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Очевидно, что прогрессирующее заболевание почек часто осложняется рядом сердечно-сосудистых заболеваний, таких как перикардит, ренопаренхиматозная гипертензия, первичный атеросклероз и дисфункция левого желудочка. Были описаны патогенез, клинические признаки, диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, мы рассмотрели ИБП — частое, но не всегда диагностируемое заболевание, с которым кардиолог может столкнуться значительно раньше нефролога. Все больше доказательств, свидетельствующих о том, что ИБП является *потенциально обратимой* причиной терминальной стадии почечной недостаточности, подчеркивает важность данной проблемы. Надеемся, что предложенные в этой главе подходы к диагностике и лечению будут способствовать оптимальному ведению столь сложной группы больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rostand SG, Rutsky EA. Cardiac disease in dialysis patients. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical Dialysis*. 3rd ed. Appleton and Lange, Norwalk, CT, 1995, pp. 652-698.
- Lundin AP. Cardiovascular system in uremia. Part 1. Pericarditis. In: Massy SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp. 1339-1363.
- Preston RA, Chakko S, Materson BJ. End-stage renal disease. In: Rapaport E, ed. *Cardiology and Co-existing Disease*. Churchill Livingstone, NY, 1994, pp. 175-196.
- Lazarus MJ, Denker BM, Owen WF Jr. Hemodialysis. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 5th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, pp. 242A-2506.
- Bailey GL, Hampers CL, Hager EB, Merrill JP. Uremic pericarditis. Clinical features and management. *Circulation* 1968;38:582-591.
- Rutsky EA, Rostand SG. Pericarditis in end-stage renal disease. clinical characteristics and management. *Semin Dial* 1989;2:25-30.
- De Pace NL, Nestico PF, Schwartz AB, et al. Predicting success of intensive dialysis in the treatment of uremic pericarditis. *Am J Med* 1984;76:38-46.
- Rutsky EA, Rostand SG. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion. *Am J Kidney Dis* 1987;10:2-8.
- Silverberg S, Oreopoulos DG, Wise DJ, et al. Pericarditis in patients undergoing long term hemodialysis and peritoneal dialysis. incidence, complications and management. *Am J Med* 1977;63:874-880.
- Comty CM, Cohen SL, Shapiro FL. Pericarditis in chronic uremia and its sequelae. *Ann Intern Med* 1971;75:173-183.
- Ribot S, Frankel HJ, Gielchinsky I, et al. Treatment of uremic pericarditis. *Clin Nephrol* 1974;2:127-130.
- Preston RA, Epstein N. Hypertension and renal parenchymal disease. *Seminars in Nephrology* 1995;15:138-151.
- Preston RA, Singer I, Epstein N. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Auch Intern Med* 1996;154:637-642.
- Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-550.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-395.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-2728.
- Mascchio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
- The GISEN Group. Randomized placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- Parving HH, Lehmann H, Brochner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- Foley RN, Harnett JD, Parfrey PS. Cardiovascular complications of end-stage renal disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Little, Brown, Boston, 1997, pp. 2647-2660.
- Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992;19:214-234.
- Tepl M, van der Giet M, Park A, Zidek W. Association of calcium channel blockers and mortality in hemodialysis patients. *Clin Sci* 2002;103:511-515.
- United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (6 Suppl 5):1-230.
- Boudoulas H, Ieler CV. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunholtz E, ed. *Heart Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 1856-1874.
- Toto R, Lena Vega GL, Grundy SM. Mechanisms and treatment of dyslipidemia of renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:784-790.
- Holley J, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular disease in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 1990;90:563-570.
- Reis G, Marcovitz PA, Leichman AB, et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1995;75:707-710.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590.
- The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18:50-59.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention and management of radiocontrast agent induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340.
- Rao V, Weisel RD, Buth KJ, et al. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis dependent renal insufficiency. *Circulation* 1996;Supplement II:38.
- Crosbie WA, Snowden S, Parsons V. Changes in pulmonary capillary permeability in renal failure. *Br Med J* 1972;4:388-390.
- Kleiger RE, deMello VR, Malone D, et al. Left ventricular function in end-stage renal disease. Echocardiographic classification. *South Med J* 1981;74:819-824.
- Anderson CB, Codd JR, Graff RA, et al. Cardiac failure as a complication of upper extremity arteriovenous dialysis fistulas. *Arch Intern Med* 1976;136:292-297.
- Burt RK, Burt SG, Suki WN, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111:635-640.
- Chakko S, Giris I, Contreras G, et al. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol* 1997;79:106-108.
- Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1997;15:1365-1377.
- Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease. *Am J Therapeutics* 1998;5:203-210.
- Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for ischemic nephropathy? *Sem Nephrol* 1996;16:2-11.
- Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:167-187.
- PohlMA. Renal artery stenosis, renal vascular hypertension, and ischemic nephropathy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Little, Brown, Boston, 1997, pp. 1367-1423.
- Alcazar JM, Caramelo CA, Alegre ER, Abad J. Ischaemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:157-165.
- Harding MB, Smith LR, Himmestein S, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1608-1616.

48. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson AJ, Strandness DE Jr. Natural history of renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 1994;19:250–258.
49. Malloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622–629.
50. Malloux LU, Bellucci AG, Mossey RT. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988;84:855–862.
51. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet* 1988;2:551–552.
52. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA, Stanley JC. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992;15:73–82.
53. Dorros G, Jaff M, Jain A, Dufek C, Mathiak L. Follow-up of primary Palmaz-Schatz stent placement for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 1995;75:1051–1055.
54. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1974–1982.

### РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646–661.
- Epstein M, Campese VM. Evolving role of calcium antagonists in the management of hypertension. *Med Clin North Am* 2004;88:149–165.
- Foley RN, Wright JR, Parfrey PS. Cardiac function and cardiac disease in renal failure. In: Greenberg A, ed. *Primer on Kidney Diseases*. National Kidney Foundation Academic Press, San Diego, CA, 2001, pp. 434–438.
- Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Sem Nephrol* 2001;21:52–56.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053–1059.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
ДДС	— дуплексная доплеровская сонография
ИБП	— ишемическая болезнь почек
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЧТРА	— чрескожная транслюминальная ренальная ангиопластика



---

## Оценка возможности некардиальных хирургических вмешательств у пациентов с болезнями сердца

---

*Joseph Savino, MD u Lee A. Fleisher, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десять лет наблюдается тенденция к уменьшению частоты применения определенных диагностических методик перед операцией, поскольку нет доказательств, что проведение этих дорогостоящих процедур улучшает результаты оперативных вмешательств. Исходящие из популяционных исследований решения, касающиеся ведения больных, как правило, основаны на результатах клинических исследований, анализе соотношения стоимость/эффективность, распределении ресурсов. Однако в центре внимания большинства врачей находятся не популяции, а конкретные пациенты. Схемы доказательной медицины, основанные на данных популяционных исследований, позволяют подобрать наиболее эффективный подход к ведению большинства пациентов, но не каждого больного. Принимая решение, касающееся обследования конкретного больного, лечащий врач не всегда руководствуется данными доказательной медицины. Многие задают себе вопросы наподобие: «Что бы я сделал, если бы на месте больной была моя мать?». При этом большинство исходит из того, что чем больше дополнительной информации будет получено, тем лучше. Например, нужно ли пациенту, которому предстоит операция по поводу аневризмы брюшной аорты, проводить медикаментозные провокационные пробы с дипиридамолом или добутамином? Согласно данным доказательной медицины — нет. Тем не менее, во многих центрах практикуется проведение стресс-тестов, в частности теста с дипиридамолом, или перфузионной сцинтиграфии миокарда с Таллием на фоне введения аденозина даже у бессимптомных больных. Несмотря на убедительные данные, полученные в крупномасштабных клинических исследованиях, не все врачи руководствуются ими, а зачастую, принимая решение, полагаются на традиционные принципы, устные сообщения или собственные впечатления. Поскольку врачи сохраняют роль распределителей медицинских ресурсов, им следует осознавать влияние собственных решений на всех больных в целом, а не только тех, которые пришли на прием. Огромные затраты на ненужные исследования истощают ценные ресурсы, которые могли бы быть использованы для пациентов, действительно нуждающихся в проведении указанных методов диагностики. К сожалению, риск неопределенности и юридическая ответственность за ошибку часто заставляют врачей выполнять больший объем исследований, чем показано.

Обследование больных перед анестезией для внесердечного хирургического вмешательства остается диагностической дилеммой, поскольку затрагивает конкурирующие вопросы экономики, целесообразности и желания получить наиболее полную информацию о выраженности сердечно-сосудистого заболевания. В процесс обследования больных с высокой степенью риска вовлечены многие специа-

листы, представляющие информацию, которая может быть как полезной, так и излишней. Во многих учреждениях организованы отделения для предоперационных обследований, и хирурги полагаются на мнение анестезиолога относительно необходимости углубленного обследования сердечно-сосудистой системы (1). Однако подобные «отделения для предоперационных обследований» сопряжены с большими финансовыми издержками для больницы либо частной практики, поскольку затраты на их функционирование не возмещаются плательщиками, а их эффективность никогда не изучалась. Нередко сами хирурги назначают консультацию кардиолога. Эффективность подхода к предоперационной оценке состояния сердечно-сосудистой системы больных зависит от учреждения, распределения ресурсов и опыта персонала. Организация отделений для предоперационных обследований и предоперационное обследование всех пациентов врачом общей практики представляются излишними и ненужными. Какой бы ни была схема, целью обследования хирургического больного с заболеванием сердца является получение необходимого объема информации и передача ее соответствующему персоналу для обеспечения оптимального лечения.

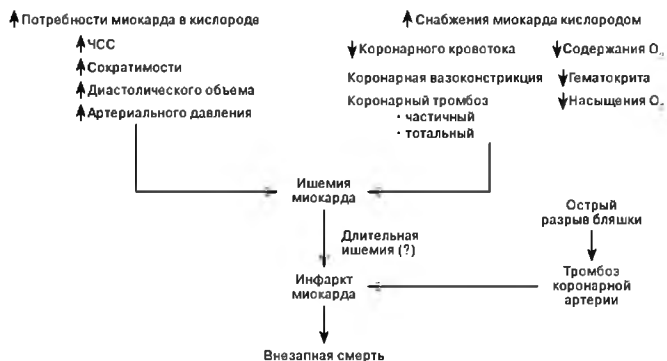
### **ПРИНЦИПЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Предпосылкой потребности в предоперационном обследовании является то, что полученная при этом информация будет использоваться для соответствующей коррекции периоперационного ведения пациентов и улучшения результатов. Предоперационное обследование также обеспечивает врачей и больных необходимой информацией для оценки риска как такового и преобладания пользы от планируемого хирургического вмешательства над связанным с ним риском. Польза от некоторых хирургических вмешательств может быть незначительной или неочевидной в течение нескольких лет. У некоторых больных, например с раком простаты и высоким риском сердечно-сосудистой периоперационной заболеваемости, можно отдать предпочтение не сложным хирургическим вмешательствам, а альтернативным методам лечения, таким как дистанционное или внутритканевое облучение. Прорывом в сосудистой хирургии при лечении аневризм аорты стало эндоваскулярное стентирование (2). Будучи изначально альтернативой для больных высокого риска, стентирование аорты вскоре стало методом выбора для многих пациентов, даже при отсутствии у них сопутствующих заболеваний.

Чрезвычайно важным является обследование больных с нестабильной симптоматикой, так как риск в данной популяции часто недопустимо высок (3). Стабилизация состояния у таких пациентов следует достичь до оперативного вмешательства, поскольку риск тахикардии, гиперкоагуляции и разрыва бляшек может повышаться в периоперационном периоде. У больных с нестабильной стенокардией следует рассмотреть целесообразность восстановления кровотока, хотя повреждение коронарной артерии, определяющее возникновение инфаркта миокарда в послеоперационном периоде, не обязательно является ангиографически наиболее значимым сужением коронарной артерии (4). При необходимости неотложного хирургического вмешательства следует учитывать и другие альтернативные подходы. Инвазивное мониторирование во время анестезии и операции также связано с определенным риском и финансовыми затратами. Катетеризация легочной артерии вряд ли улучшит исходы (5). Целью предоперационного обследования должно быть также выявление больных, у которых будет оправдано применение интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

## РОЛЬ КОНСУЛЬТАНТА

Как подчеркивается в недавних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации/Американской коллегии кардиологов по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы при внесердечных хирургических вмешательствах, роль консультанта заключается в том, чтобы определить выраженность и стабильность сердечного заболевания пациента и установить, является ли его состояние оптимальным для хирургического вмешательства (6). К сожалению, нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что оптимизация предоперационного состояния больного улучшает прогноз, хотя известно, что инфаркт миокарда и смерть чаще наступают у пациентов с поражением левой главной коронарной артерии или трех коронарных сосудов (4). Если таких больных удалось выявить до хирургического вмешательства, следует рассмотреть целесообразность назначения других методов лечения, альтернативных хирургическому. Все больше появляется данных о том, что модификация риска позволяет улучшить исходы оперативного лечения. Лечение обострения ишемической болезни сердца эффективно перед хирургическим вмешательством. Лечение сердечной недостаточности перед операцией также имеет смысл, поскольку при III и IV функциональных классах сердечной недостаточности (по NYHA) наблюдается повышенная послеоперационная заболеваемость. Систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, приводящая к сердечной недостаточности, связана с крайне высоким сердечно-сосудистым риском, особенно если ее причиной является ишемическая болезнь сердца (7). При предоперационном обследовании часто не учитывается значительная частота возникновения диастолической дисфункции и нарушений наполнения желудочков сердца, несмотря на высокую распространенность данной патологии среди пожилых больных (8). Хотя исследования, проведенные на хирургических пациентах, отсутствуют, известно, что диастолическая дисфункция при длительном наблюдении сопряжена со значительным возрастанием смертности «от всех причин» после поправки на возраст, пол и фракцию выброса левого желудочка (9). Наличие бессимптомного систолического шума указывает на целесообразность проведения эхокардиографии для оценки функции аортального и митрального клапанов. При недиагностированном аортальном стенозе могут возникать тяжелые осложнения вследствие вазодилатирующего действия анестетиков, нейроаксиальной блокады или симпатэтомии. Митральная недостаточность, как правило, переносится лучше, поскольку вазодилатация во время анестезии сопровождается уменьшением фракции регургитации и увеличением выброса в аорту. Ревматический митральный стеноз наблюдается реже, но может проявляться симптомами в периоперационном периоде, особенно при беременности. Тяжелая легочная гипертензия на фоне поражения митрального клапана может приводить к правожелудочковой недостаточности и нестабильности кровообращения. Больные с искусственными клапанами требуют особого внимания с точки зрения профилактики инфекций, с учетом характера оперативного вмешательства. В США увеличивается популяция больных, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца, у которых часто имеют место последствия сложной реконструкции магистральных сосудов, остаточные шунты, легочная гипертензия и повышенный риск эндокардита. Патологические изменения могут существенно отличаться у пациентов даже с одним и тем же диагнозом. Их реакция на хирургическое вмешательство может быть различной, что не позволяет отнести их к одной популяции больных (10). Предоперационная оценка часто включает эхокардиографическое, электрокардиографическое исследование и рентгенографию грудной клетки. При подготовке больных к внесердечным хирургическим вмеша-



**Рис. 1.** Патофизиология острых коронарных синдромов в периоперационном периоде. При наличии коронарных стенозов возможность сосудов регулировать кровоток в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде весьма ограничена. Даже при стабильной потребности миокарда может наблюдаться острое снижение поступления кислорода в сердечную мышцу. Оба состояния могут вызвать ишемию миокарда. Длительная ишемия, в свою очередь, может привести к развитию инфаркта миокарда. Согласно альтернативной гипотезе, инфаркт миокарда развивается вследствие разрыва бляшки и тромбоза в зоне некритического стеноза. ЧСС — частота сердечных сокращений.

тельствам следует учитывать возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, а также остаточные дефекты и последствия вмешательств на сердце. Строгий контроль уровней глюкозы крови во время и после операции позволяет уменьшить риск раневой инфекции, почечной недостаточности и других осложнений, а также смертности хирургических пациентов в отделении интенсивной терапии (11). У больных сахарным диабетом строгий контроль уровней глюкозы крови следует начинать на дооперационном этапе. Польза предоперационной «оптимизации» уровней артериального давления, содержания холестерина в крови и прекращения курения менее ясна. С точки зрения анестезиолога, факторами, определяющими методику выполнения операции и контроля состояния больных, являются сопутствующие заболевания и сложность операции. Согласно рекомендациям, выбрать методику и анестетик лучше всего могут анестезиологи (6). У больных ишемической болезнью сердца ингаляционный наркоз имеет как преимущества (прекондиционирование), так и недостатки (эффект обкрадывания) (12–14). Выбрать методику анестезии и препаратов для анестезии не влияет на сердечно-сосудистые исходы. Нет данных, свидетельствующих о преимуществах регионарной (эпидуральной или спинальной) анестезии перед общим обезболиванием. Таким образом, целью предоперационного обследования должен быть не выбор анестетика, а оценка состояния больного перед планируемой операцией.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

Патофизиология периоперационных сердечно-сосудистых событий является многофакторной, и это влияет на потенциальную значимость предоперационного обследования сердечно-сосудистой системы. Много внимания уделялось взаимосвязи между периоперационной ишемией миокарда и сердечно-сосудистой заболеваемостью.



В нескольких крупномасштабных исследованиях прослеживалась тесная взаимосвязь между наличием послеоперационной ишемии и риском инфаркта миокарда и сердечной смерти (15, 16). Последующий анализ показал, что длительная ишемия является важнейшим предиктором сердечных катастроф (17). Если в основе последних у больных с критическими стенозами коронарных артерий лежит несоответствие между доставкой кислорода и потребностью в нем, тогда либо реваскуляризация миокарда, либо тщательная коррекция гемодинамики должны уменьшить заболеваемость (рис. 1). Применение  $\beta$ -адреноблокаторов сопровождалось уменьшением степени периоперационной ишемии миокарда и существенным улучшением долгосрочной выживаемости больных (18, 19). Благодаря липидомодифицирующим и противовоспалительным свойствам статинов также удавалось снижать операционную летальность у больных, подвергающихся внесердечным оперативным вмешательствам на сосудах (20). Поддержание нормотермии сопровождалось значительным снижением частоты сердечных осложнений в рандомизированных клинических исследованиях интраоперационного применения подогретого воздуха в аппаратах искусственного дыхания (21). Анемия (гематокрит  $<28\%$ ) в небольшом групповом исследовании ассоциировалась с повышением сердечной заболеваемости (22). Все перечисленные факторы способствуют ишемии, которая, сохраняясь продолжительное время, может приводить к развитию инфаркта миокарда. Тем не менее, симптомные сердечно-сосудистые осложнения и сердечная смерть могут наступить вследствие острого коронарного тромбоза в зоне некротического стеноза. Разрыв атеросклеротической бляшки, острый коронарный тромбоз и окклюзия могут возникнуть при наличии как критических, так и некритических коронарных повреждений. В последнем случае снабжаемый тромбированным сосудом миокард подвержен даже большему риску, нежели участок, кровоснабжение которого обеспечивалось через значительно суженную коронарную артерию, поскольку вероятность наличия развитого коллатерального кровообращения при этом низкая (4). В данной ситуации предоперационное обследование с целью выявления тяжелого поражения коронарных артерий не позволяет предвидеть возможную коронарную катастрофу. Полезным может быть коррекция коагуляционной системы перед операцией (23). Сегодня не известно, какие хирургические вмешательства и применение каких анестетиков сопровождаются повышенным риском артериального тромбоза.

### ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОГО РИСКА

Позволяет ли коррекция фактора риска изменить степень риска? При проведении многих исследований используется подход, при котором определяется группа больных, факторы риска и используются многофакторные модели для идентификации факторов, связанных с максимальным риском. Существенным ограничением подобных исследований служит предположение, что интраоперационный период является «черным ящиком» и что знание о факторе риска не влияет на ведение больных. При выявлении фактора риска анестезиологи часто будут пытаться модифицировать его с целью снижения степени риска, например, использовать  $\beta$ -блокаторы у больных с ишемической болезнью сердца. Модификация риска не обходится без противоречий. Лишь в некоторых случаях такой подход обеспечивал улучшение результатов. Нужно быть осторожным, когда модификация риска сама по себе представляет существенный риск. Например, агрессивный контроль уровней гликемии в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии, несмотря на то что он был ежечасный, сопровождался десятикратным возрастанием частоты развития гипогликемии (11).

**Таблица 1**  
**Определение индекса кардиального риска**

Критерии	Многофакторный коэффициент дискриминантной функции	Баллы
<b>I. Анамнез:</b>		
а. Возраст >70 лет	0,191	5
б. ИМ в предшествующие 6 месяцев	0,384	10
<b>II. Физикальное обследование:</b>		
а. Наличие третьего тона с ритмом галопа или расширение яремных вен	0,451	11
б. Выраженный клапанный аортальный стеноз	0,119	3
<b>III. Электрокардиограмма:</b>		
а. Иной ритм, кроме синусового, или наджелудочковые экстрасистолы на последней предоперационной ЭКГ	0,283	7
б. >5 ЖЭ/мин., зарегистрированных в любое время перед операцией	0,278	7
<b>IV. Общее состояние:</b>		
PO <sub>2</sub> <60 или PCO <sub>2</sub> >50 мм рт. ст., К <3,0 ммоль/л или HCO <sub>3</sub> <20 экв/л, АМК >50 мг/дл (>18 ммоль/л) или креатинин >3,0 мг/дл (260 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз, хроническое заболевание печени или пациент прикован к постели не в связи с заболеванием сердца	0,132	3
<b>V. Тип операции:</b>		
а. Операция на органах брюшной полости, грудной клетки или на аорте	0,123	3
б. Неотложное хирургическое вмешательство	0,167	3
<b>Максимальное количество баллов</b>		<b>53</b>

ИМ — инфаркт миокарда; ЭКГ — электрокардиограмма; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; PO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода; PCO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа; К — калий; HCO<sub>3</sub> — бикарбонат; АМК — азот мочевины крови. (Цитируется по (23), с разрешения.)

**Таблица 2**  
**Модифицированный индекс сердечного риска по Detsky и соавторы**

Переменные	Баллы
<b>Тяжесть стенокардии</b> (по классификации Канадского кардиологического общества)	
IV класс	20
III класс	10
Нестабильная стенокардия <3 мес	10
Предположительный диагноз критического стеноза аорты	20
<b>Инфаркт миокарда в анамнезе</b>	
<6 мес	10
>6 мес	5
<b>Альвеолярный отек легких в анамнезе</b>	
На протяжении предшествующей недели	10
Ранее	5
Неотложное хирургическое вмешательство	10
Синусовый ритм плюс наджелудочковые ЭС или иной ритм, чем синусовый, на ЭКГ, зарегистрированной до операции	5
>5 ЖЭ/мин, зарегистрированных в любое время перед операцией	5
Плохое общее медицинское состояние больного	5
Возраст >70 лет	5

ЭС — экстрасистолы. (Цитируется по (25), с разрешения.)

Существует ряд специфических болезненных состояний, при которых возрастает периоперационный риск. Из них лучше всего изучены сердечно-сосудистые заболевания в отношении выявления больных с максимальным риском фатального

или нефатального инфаркта миокарда. В 1977 году Goldman и соавт. из Массачусетского общего госпиталя (24) использовали многофакторную логистическую регрессию с целью подтверждения взаимосвязи девяти клинических факторов с повышенной заболеваемостью и смертностью в популяции, представленной 1001 больным старше 45 лет (табл. 1). Каждый из указанных факторов играл определенную роль в уравнении логистической регрессии, что преобразовалось в систему баллов для расчета индекса кардиального риска по Goldman. Большее количество баллов сопровождалось повышенным риском и большей вероятностью сердечно-сосудистых катастроф. Применимость результатов данного классического исследования не выделяла испытания временем, поскольку по мере совершенствования периоперационного ведения больных улучшались исходы и снижалась частота послеоперационных осложнений. Таким образом, индекс Goldman на сегодняшний день указывает на то, что стратификация риска — это динамический процесс. С 1977 года были сделаны большие шаги в направлении снижения сердечно-сосудистого риска, и в следующие годы мы предполагаем дальнейший прогресс в данном направлении.

Другие исследователи также пытались разработать индексы риска. Detsky изучил когорту пациентов, направленных в отделение внутренней медицины для предоперационного обследования (табл. 2) (25). Многие из факторов риска, установленных Goldman, были подтверждены или несколько модифицированы индексом Detsky, но к ним была добавлена также стенокардия. Detsky осознавал, что характер планируемого оперативного вмешательства влияет на риск осложнений. По его мнению, расчет риска осложнений должен основываться на характере хирургического вмешательства, после чего следует определить модифицированный индекс риска с помощью номограммы. Индекс Detsky, разработанный в 1987 году, лег в основу опубликованных спустя десять лет рекомендаций Американской коллегии врачей по стратификации риска при предоперационном обследовании больных (26). Таким образом, общий риск осложнений можно рассчитать с учетом хирургического вмешательства и заболевания пациента.

Пытаясь усовершенствовать индекс кардиального риска, исследователи из Brigham and Women's Hospital изучили 4315 больных 50 лет и старше, перенесших обширные плановые внесердечные оперативные вмешательства в клинике третичного уровня (27). В результате исследования были определены шесть независимых предикторов осложнений, на основании которых была создана шкала оценки пересмотренного индекса кардиального риска. Это оперативное вмешательство с высокой степенью риска, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, заболевания сосудов головного мозга, предоперационное лечение инсулином, а также предоперационный уровень креатинина  $>2,0$  мг/дл (177 мкмоль/л). Частота осложнений со стороны сердца возрастала при увеличении количества факторов риска.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ТАБЛ. 3)**

Практически во всех исследованиях наличие выраженной застойной сердечной недостаточности ассоциируется с самым высоким периоперационным риском. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской кардиологической ассоциации дифференцируется активная застойная сердечная недостаточность, которая считается фактором высокого риска, и компенсированная застойная сердечная недостаточность, рассматриваемая как фактор промежуточного риска.

Традиционно важным предиктором периоперационного риска считается период с момента перенесенного инфаркта миокарда. Чем меньше времени прошло после

Таблица 3

**Клинические предикторы повышенного периоперационного сердечно-сосудистого риска (инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, смерти)**

<p><b>Большие</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Нестабильные коронарные синдромы</li> <li>Недавний инфаркт миокарда* с признаками высокого ишемического риска, установленными клинически или с помощью неинвазивных методов обследования</li> <li>Нестабильная или тяжелая* стенокардия (III или IV класс по классификации Канадского кардиологического общества)<sup>†</sup></li> </ul> <p><b>Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелые нарушения ритма</li> <li>Атриовентрикулярная блокада высокой степени</li> <li>Симптомные желудочковые аритмии на фоне заболевания сердца</li> <li>Наджелудочковые аритмии с неконтролируемой частотой сокращений желудочков</li> <li>Тяжелое поражение клапанов сердца</li> </ul> <p><b>Промежуточные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Нетяжелая стенокардия (I или II класс по классификации Канадского кардиологического общества)</li> <li>Анамнез инфаркта миокарда или патологические зубцы Q на ЭКГ</li> <li>Компенсированная сердечная недостаточность или застойная сердечная недостаточность в анамнезе</li> <li>Сахарный диабет</li> <li>Хроническая почечная недостаточность</li> </ul> <p><b>Малые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пожилый возраст</li> <li>Изменения ЭКГ (гипертрофия левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения ST-T)</li> <li>Иной ритм, чем синусовый (напр., мерцательная аритмия)</li> <li>Плохое функциональное состояние (напр., неспособность подняться на один пролет лестничной клетки с сумкой продуктов)</li> <li>Инсульт в анамнезе</li> <li>Неконтролируемая системная гипертензия</li> </ul>
--

ЭКГ — электрокардиограмма.

\* В Американском архиве баз данных Американского колледжа кардиологов недавний инфаркт миокарда определяется как инфаркт, возникший более 7 дней, но менее 1 мес. (30 дней) назад.

<sup>†</sup> Можно включать стабильную стенокардию у больных, ведущих необычный для них сидячий образ жизни.

<sup>‡</sup> Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.

(Цитируется по (6), с разрешения).

инфаркта миокарда, особенно в первые 3–6 месяцев, тем больше степень периоперационного риска (28–30). Однако, как и в случае индекса Goldman, медицина изменилась, и исходы улучшились. В классической работе Rao, опубликованной в 1983 году, сообщалось о частоте повторных инфарктов, достигающей 30%, при проведении некоронарного вмешательства в первые 3 месяца после перенесенного инфаркта. При этом отмечалась крайне высокая смертность. С внедрением отделений интенсивной терапии для послеоперационных больных, более тщательным надзором и ранним началом лечения частота послеоперационных повторных инфарктов миокарда уменьшилась на порядок (31). В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, острый период при инфаркте миокарда продолжается 30 дней, а период высокого риска — до 6–8 недель после катастрофы (6). По истечении указанного времени больной с перенесенным инфарктом миокарда переходит в категорию промежуточного риска, и последующее его обследование зависит от наличия клинических симптомов.

Наличие стенокардии не всегда считалось установленным фактором риска. Однако при нестабильной стенокардии частота возникновения периоперационного инфаркта миокарда составляет 28% (3). У таких больных следует отсрочить проведение хирургического вмешательства до стабилизации симптоматики. У больных

с хронической стабильной стенокардией хорошим методом оценки риска является проба с физической нагрузкой. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, для стратификации риска следует пользоваться классификацией Канадского кардиологического общества. При этом у больных с III и IV функциональным классом стенокардии риск считается высоким, а у пациентов с I и II классом — промежуточным.

### **Факторы риска ишемической болезни сердца**

По данным подавляющего большинства исследований, артериальная гипертензия не является независимым фактором риска периперационного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или аритмий, будучи, однако предиктором периперационной ишемии миокарда. Наличие артериальной гипертензии в анамнезе указывает практическому врачу на необходимость пристального внимания к сердечно-сосудистой системе при предоперационном опросе и обследовании больного. У больного со стойким повышением диастолического артериального давления больше 110 мм рт. ст. хирургическое вмешательство часто откладывается, несмотря на то что данные в поддержку подобного подхода отсутствуют (32, 33). Фактически ни у одного из больных с «неконтролируемой системной гипертензией» не развилось какое-либо тяжелое осложнение со стороны сердца, что позволило авторам (33) утверждать, что хирургическое лечение безопасно у больных с гипертензией и диастолическим артериальным давлением до 110 мм рт. ст. У больных с диастолическим артериальным давлением, превышающим 110 мм рт. ст., может наблюдаться повышенный риск лабильности гемодинамики, но не послеоперационных осложнений (32). Они чаще склонны к развитию гипотензии или гипертензии во время анестезии и операции, однако нет данных, свидетельствующих о повышенном риске инфаркта миокарда у таких пациентов. В одном из исследований по аортокоронарному шунтированию наличие изолированной систолической артериальной гипертензии было сопряжено с возрастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений на 30% (34). У больных хронической артериальной гипертензией риск осложнений со стороны сердца может возрастать по той простой причине, что они чаще страдают ишемической болезнью сердца. Гипертрофия левого желудочка, особенно с признаками его систолической перегрузки, сопровождается повышенным риском периперационной ишемии миокарда (35).

Сахарный диабет в нескольких исследованиях был сопряжен с высокой периперационной сердечной заболеваемостью, особенно среди пациентов, которым выполнялись операции на сосудах (36). Для больных сахарным диабетом характерна высокая частота как безболевого ишемии, так и безболевого формы инфаркта миокарда. В связи с большим количеством данных, свидетельствующих о высокой сердечной заболеваемости больных сахарным диабетом, особенно при наличии сопутствующего поражения периферических сосудов, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации сахарный диабет сопряжен с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений. Как указывалось выше, строгий контроль уровней гликемии во время операции и в послеоперационном периоде влияет на исходы у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии на протяжении нескольких дней.

### **ВАЖНОСТЬ ХАРАКТЕРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Хорошо известно, что хирургическое вмешательство как таковое существенно влияет на периперационный риск. Практически в каждом исследовании неотлож-

**Таблица 4**  
**Стратификация кардиального риска<sup>a</sup>**  
**при внесердечных хирургических вмешательствах**

Высокий (> 5%)	Обширные неотложные вмешательства, особенно у пожилых больных Операции на аорте и других крупных сосудах Операции на периферических сосудах Плановые длительные операции, сопровождающиеся значительными изменениями объема жидкости и/или большой кровопотерей
Промежуточный (< 5%)	Каротидная эндартэктомия Операции на голове и шее Операции на органах брюшной или грудной полости Ортопедические операции Операции на простате
Низкий <sup>b</sup> (< 1%)	Эндоскопические процедуры Поверхностные вмешательства Удаление катаракты Операции на молочной железе

<sup>a</sup> Совокупная частота сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда.

<sup>b</sup> Таким больным, как правило, не требуется проводить дальнейшее предоперационное обследование сердца. (Цитируется по (6), с разрешения.)

ные хирургические вмешательства были сопряжены с дополнительным риском. Данное явление объяснить непросто. Одним из приемлемых объяснений может быть то, что при неотложном или быстро изменяющемся состоянии организм более уязвим под воздействием связанных с хирургическим вмешательством изменений и стрессоров. Играет роль, наверное, и то, что хирургическая команда может быть хуже подготовленной к неотложной операции по сравнению с плановой, когда есть возможность не спеша спланировать действия. Операционный риск часто зависит от фоновых заболеваний и связанного с хирургическим вмешательством стресса. Хирургические вмешательства на сосудах относятся к категории наибольшего риска среди внесердечных вмешательств. Хотя операциями максимального риска традиционно считаются связанные с реконструкцией аорты, сосудистые вмешательства на нижних конечностях сопровождаются подобным риском сердечной заболеваемости. Это обусловлено, скорее всего, большей выраженностью коронарного атеросклероза у больных с поражением артерий нижних конечностей (38).

В отличие от рискованных операций на сосудах, частота периоперационных осложнений при поверхностных вмешательствах очень низка. Vascker и соавт. изучали частоту повторных инфарктов миокарда у больных, подвергающихся офтальмологическим операциям, и обнаружили крайне низкую частоту периоперационной сердечной заболеваемости даже среди больных, недавно перенесших инфаркт миокарда (39). Практически во всех исследованиях установлена безопасность проведения анестезии при офтальмологических операциях, что еще раз подтверждает мнение о зависимости степени риска от характера операции. Warner и соавт., проанализировав более 45000 случаев амбулаторных хирургических вмешательств, не обнаружили случаев летального исхода во время анестезии (40). Взаимосвязь между инвазивными хирургическими вмешательствами и повышенной частотой осложнений является важным стимулом для увеличения числа минимально инвазивных вмешательств.

Eagle и соавторы изучали влияние ишемической болезни сердца и ее лечения на периоперационную сердечную заболеваемость и смертность (41). Популяцию составили больные, включенные в исследование Coronary Artery Surgery Study. У пациентов был установлен диагноз ишемической болезни сердца, они получали медикаментозное лечение либо перенесли процедуру реваскуляризации миокарда.

**Таблица 5**  
**Оценка энергетических затрат при различных видах активности<sup>a</sup>**

1 MET	Можете ли вы ухаживать за собой? Кушать, одеваться, пользоваться туалетом? Ходить по дому? Пройти 1–2 квартала по ровной местности со скоростью 3,2–4,8 км/ч (2–3 мили/ч)? Выполнять легкую работу по дому (пользоваться пылесосом или мыть посуду)?	4 MET	Подняться на один пролет лестничной клетки или идти по улице вверх? Идти по ровной местности со скоростью 6,4 км/ч (4 мили/ч)? Пробежать короткое расстояние? Выполнять тяжелую работу по дому, например, мыть пол, поднимать или передвигать тяжелую мебель?
		>10 MET	Проявлять умеренную рекреационную физическую активность, например, заниматься игрой в гольф, боулингом, танцами, парным теннисом, бросать футбольный или бейсбольный мяч? Заниматься подвижными видами спорта, такими как плавание, одиночный теннис, футбол, баскетбол, лыжи?

<sup>a</sup> Адаптировано из показателя статуса активности по Duke и стандартов физических нагрузок Американской кардиологической ассоциации.  
MET — метаболический эквивалент.  
(Цитируется по (6), с разрешения.)

В последующие 10 лет этим больным было выполнено внесердечное хирургическое вмешательство. Изучалась частота периоперационного инфаркта миокарда и смертность, а хирургические вмешательства были разделены на три большие группы. Большие операции на сосудах опять-таки были сопряжены с максимальным риском, совокупные заболеваемость и смертность превышали 10%. Вмешательства, при которых совокупная частота осложнений составляла  $\geq 4\%$ , включали операции на органах брюшной полости, торакальные операции, а также вмешательства на голове и шее. Во всех случаях у больных, ранее перенесших аортокоронарное шунтирование, показатели совокупной заболеваемости и смертности были значительно ниже, чем у больных, получавших только медикаментозную терапию. Вмешательствами низкого риска являлись операции на молочной железе, коже, урологические и ортопедические операции. Такая классификация хирургических вмешательств легла в основу рекомендаций по оценке операционного риска Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (табл. 4) (6).

### **ВАЖНОСТЬ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**

Существуют разногласия в отношении ценности проведения проб с физической нагрузкой для расчета периоперационного риска. В частности, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации поддерживается их применение, а в рекомендациях Американской коллегии врачей указывается на недостаточное количество доказательств целесообразности их использования. Недостаток доказательств, однако, еще не свидетельствует об их недостаточной пользе, и большинство клиницистов выступает за их применение. В нескольких исследованиях было доказано, что степень увеличения частоты сердечных сокращений у пациента при нагрузке является самым сильным предиктором периоперационного исхода (42). Хорошая толерантность к физической нагрузке даже у больных со стабильной стенокардией свидетельствует о том, что миокард сможет противостоять стрессу, связанному с хирургическим вмешательством, без возникновения его дисфункции. Толерантность к физической нагрузке можно оценить, назначив пробу на тредмиле или же предложив пациенту опросник, затраги-





вающий моменты повседневной активности (табл. 5) (6). Неспособность пациента пройти четыре квартала или же подняться на два пролета лестничной клетки сопряжена с двукратным повышением у него частоты сердечно-сосудистых осложнений во время операции по сравнению с пациентами, имеющими лучший функциональный статус (43). Таким образом, оценка толерантности к физической нагрузке позволяет выяснить необходимость дальнейших диагностических исследований.

### **Подход к больному**

Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация опубликовали рекомендации по периоперационной оценке состояния сердечно-сосудистой системы при внесердечных хирургических вмешательствах, основанные на доказательной медицине и мнениях экспертов. Рекомендуемый подход охватывает сбор клинического анамнеза (см. табл. 3), оценку специфического риска, связанного с хирургическим вмешательством, и определение толерантности к физической нагрузке (рис. 2) (6). Во-первых, клиницисту следует выяснить urgency хирургического вмешательства и определить подход к формальному предоперационному обследованию. Далее следует узнать, проводились ли больному ранее реваскуляризация миокарда или исследование коронарных сосудов. Необходимо выявить больные с нестабильными коронарными симптомами и назначить им соответствующее лечение. Наконец, решение относительно проведения дальнейшего обследования зависит от совокупной значимости клинических факторов, специфического риска, связанного с хирургическим вмешательством, и функционального состояния больного. У больных с промежуточным клиническим риском при решении вопроса о целесообразности дальнейшего диагностического обследования следует учитывать толерантность к физической нагрузке и объем хирургического вмешательства.

Авторы рекомендаций считают, что всех больных, подлежащих операциям на аорте или инфрааортальному шунтированию артерий, нужно относить к категории высокого риска, а следовательно, таким пациентам показано дальнейшее диагностическое обследование. В статье, опубликованной в *Annals of Internal Medicine*, два автора рекомендаций (Fleisher и Eagle) высказывают мнение о том, что рутинное предоперационное диагностическое обследование всех пациентов, подлежащих большому вмешательству на сосудах, приведет к высокой частоте ложноположительных результатов, и выступают за более избирательный (Байесовский) подход (44).

Рекомендации Американской коллегии врачей основываются на принципах доказательной медицины (26). В основе принятия решения лежит оценка индекса кардиального риска в модификации Detsky. Если больной принадлежит ко II или III классу, то риск оценивается как высокий. В случае отнесения пациента к I классу с целью последующей стратификации риска необходимо учитывать наличие других клинических факторов согласно работам Eagle и соавт. (36) или Vanzetto и соавт. (45). Больные с многочисленными признаками сердечно-сосудистых заболеваний и пациенты, в отношении которых запланирована большая операция на сосудах, считаются подходящими кандидатами для дальнейшего диагностического обследо-

---

когда либо больному реваскуляризация миокарда или обследование коронарных артерий. Следует выявить пациентов с нестабильными коронарными симптомами и назначить им соответствующее лечение. Решение вопроса о целесообразности последующего обследования зависит от взаимодействия между клиническими факторами риска, специфическим риском данного хирургического вмешательства и функциональным состоянием больного. ЗСН — стойкая сердечная недостаточность. (Адаптировано из ACC/AHA Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery (6), с разрешения.)

вания путем визуализации сердца на фоне нагрузки дипиридамолом либо стресс-эхокардиографии с добутамином.

### ***Реваскуляризация миокарда***

У больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, риск, связанный с последующими внесердечными хирургическими вмешательствами, ниже (46). Несмотря на отсутствие достаточного количества данных в пользу использования реваскуляризации миокарда исключительно с целью улучшения послеоперационных исходов, справедливо утверждать, что в некоторых группах больных реваскуляризация миокарда может улучшить отдаленную выживаемость. Rihal и соавт., используя базу данных исследования Coronary Artery Surgery Study, установили, что аортокоронарное шунтирование значительно улучшало выживаемость больных с сочетанным поражением периферических и трех коронарных сосудов, особенно при наличии сопутствующей дисфункции левого желудочка (47). McFalls и соавт., наоборот, не обнаружили какого-либо различия исходов через 30 дней и 2,7 года после операции на сосудах у больных, получавших рандомизированное лечение препаратами, по сравнению с пациентами, которым была выполнена реваскуляризация миокарда (48).

Роль чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), стентов с лекарственным покрытием, атерэктомии и агрессивной модификации факторов риска подробно изучена в популяциях нехирургических больных. В нескольких исследованиях у больных, подвергавшихся «профилактической» ЧТКА перед операцией на сосудах, наблюдалась низкая частота сердечно-сосудистых осложнений, однако при этом сложно сравнить предполагаемую частоту осложнений в группе больных с поражением одного и двух коронарных сосудов (49, 50). С точки зрения профилактики периоперационного инфаркта миокарда, возникающего вследствие разрыва бляшки и коронарного тромбоза при наличии некритических стенозов, теоретическая польза от ЧТКА одного сосуда с более значимым стенозом будет минимальной. Ellis и соавт. проанализировали данные 21 больного, которым была проведена коронарная ангиография перед большой операцией на сосудах и у которых в периоперационном периоде возникли кардиальные осложнения (4). Ни один из диагностированных инфарктов миокарда не был обусловлен критическим коронарным стенозом, в то время как примерно треть инфарктов развились дистальнее некритических стенозов (4). Была проанализирована административная база данных штата Вашингтон для оценки эффективности предоперационной ЧТКА с использованием подхода «случай-контроль» (51). У больных, которым была выполнена ЧТКА более чем за 6 недель до внесердечного хирургического вмешательства, результаты оказались лучше, нежели в контрольной группе больных ишемической болезнью сердца. Интересно, что различий в исходах не наблюдалось, если промежуток времени между ЧТКА и внесердечной операцией составлял менее 6 недель. Несмотря на ряд ограничений, присущих анализу административных баз данных, связанных с невозможностью исключить тенденциозность при выборе метода лечения, полученные результаты свидетельствуют о том, что польза от выполнения «профилактической» ЧТКА только с целью безопасно прооперировать больного минимальна или же отсутствует вообще. Коронарное стентирование — это отдельный вопрос. При анализе данных 39 больных, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство в пределах 1 месяца после коронарного стентирования, прослеживалось возрастание периоперационной смертности и частоты серьезных кровотечений в группе больных, подвергавшихся стентированию в период до 14 дней перед операцией (53). Wilson и соавторы проанализировали исходы 207 больных, перенесших хирургичес-

кое вмешательство на протяжении 2 месяцев после успешного стентирования (54). Из 168 больных, прооперированных в пределах 6 недель после стентирования, у 8 наступила смерть, развился инфаркт миокарда или тромбоз стента. У 39 больных, прооперированных через 7–9 недель после стентирования, не наблюдали каких-либо кардиологических осложнений. Приведенные данные свидетельствуют, что по возможности внесердечные хирургические вмешательства следует отложить на более поздние сроки, чем 6 недель после стентирования. До указанного времени стенты, в целом, эндотелизируются и можно завершить курс антитромбоцитарной терапии с целью профилактики тромбоза стента.

Voermsa и соавт. еще раз провели оценку роли добутаминовой стресс-эхокардиографии с целью определения значения обширности нарушений сократимости миокарда и применения  $\beta$ -блокаторов в периоперационном периоде. Проанализированы данные больных, отобранных для исследования DECREASE (55). Один балл начислялся при наличии каждого из последующих факторов риска: возраст старше 70 лет, стенокардия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет и почечная недостаточность. При увеличении общего количества клинических факторов риска возрастает риск периоперационных кардиологических осложнений. После стратификации риска смерти и инфаркта миокарда с поправкой на применение  $\beta$ -блокаторов в периоперационном периоде оказалось, что среди больных без факторов риска существенного улучшения прогноза при назначении  $\beta$ -блокаторов не наблюдалось. У больных с индексом риска 0–3, составивших более половины популяции исследования, частота кардиологических осложнений уменьшилась с 3 до 0,9%. Более важно, что у больных, имеющих не менее трех факторов риска, составивших 70% популяции, назначение  $\beta$ -блокаторов оказалось очень эффективным. Такое лечение позволило уменьшить частоту кардиологических осложнений с 33 до 2,8% при наличии новых нарушений сократимости в 1–4 сегментах. При отсутствии новых нарушений сократимости эффект  $\beta$ -блокаторов был существенно меньшим, частота осложнений уменьшилась с 5,8 до 2%. У больных с новыми нарушениями сократимости в  $\geq 5$  сегментах уменьшения частоты кардиологических осложнений при применении  $\beta$ -блокаторов не наблюдалось. Больных с обширными нарушениями сократимости миокарда при проведении стресс-теста, очевидно, следует рассматривать как кандидатов для реваскуляризации миокарда.

### **Реваскуляризация миокарда: риск и польза**

При отсутствии данных клинических исследований альтернативным подходом для определения оптимальной стратегии ведения больных является построение анализа решений. Опубликовано три анализа решений на тему обследования сердечно-сосудистой системы перед большими операциями на сосудах (52, 56, 57). Все они предполагали, что больным с существенным поражением коронарных артерий будет выполнено аортокоронарное шунтирование перед внесердечным хирургическим вмешательством. Путем моделирования анализа решений можно установить, что предоперационное обследование с целью реваскуляризации миокарда не является оптимальной стратегией при низком риске заболеваемости и смертности, сопряженном с операцией (52, 56, 57). Первичная стоимость (с точки зрения финансовых затрат и заболеваемости) предоперационного обследования с целью реваскуляризации миокарда равна стоимости самой процедуры реваскуляризации. Таким образом, показания к реваскуляризации и частота ее выполнения оказывают существенное влияние на эту модель. Однако возможная отдаленная польза реваскуляризации

миокарда изучалась только в одном анализе. Если реваскуляризация продлевает отдаленную выживаемость, то при этом может улучшаться общий исход, и тогда соотношение затрат на ее проведение и эффекта можно считать выгодным (57). Поэтому в уравнение нужно включать возраст больного. Проведение аортокоронарного шунтирования у 80-летнего больного с сахарным диабетом и множественными сопутствующими заболеваниями вряд ли существенно продлит ему жизнь, но в то же время ухудшит качество последних лет жизни. И наоборот, выполнение предоперационного обследования сердечно-сосудистой системы и реваскуляризации миокарда 55-летнему мужчине с аневризмой брюшной аорты и поражением левой главной коронарной артерии позволяет существенно увеличить продолжительность и улучшить качество его жизни. Таким образом, реваскуляризацию миокарда перед внесердечным хирургическим вмешательством высокого риска следует проводить больным при наличии у них значимого поражения нескольких коронарных артерий или критического стеноза ствола левой коронарной артерии.

### **ВЫБОР МЕТОДА ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Нагрузочные тесты с регистрацией ЭКГ занимают важное место в диагностике ишемической болезни сердца, однако редко используются в предоперационном периоде, поскольку требуют от больных хорошей толерантности к физической нагрузке (а при этом, следовательно, не надо проводить тестирования). В ряде исследований было доказано, что предоперационная амбулаторная суточная регистрация электрокардиограммы для выявления немой ишемии миокарда является чувствительным и специфическим методом прогнозирования периоперационных кардиологических осложнений. Существуют, однако, две главные проблемы. На электрокардиограммах многих больных высокого риска имеются изменения, не позволяющие диагностировать немую ишемию миокарда, а попытки установить взаимосвязь между тяжестью предоперационной ишемии и степенью риска оказались неубедительными. В сравнительном исследовании предоперационной амбулаторной электрокардиографии и сцинтиграфии миокарда с таллием на фоне введения дипиридамола у больных с большей длительностью предоперационной ишемии не наблюдалось повышения периоперационного и отдаленного риска по сравнению с больными с меньшей длительностью предоперационной ишемии (56).

Больным, не способным выполнять пробы с физической нагрузкой, в частности, пациентам с перемежающейся хромотой, которым предстоит обширное хирургическое вмешательство на сосудах, показаны медикаментозные нагрузочные пробы. Дефект перераспределения Таллия в миокарде при проведении сцинтиграфии миокарда с Таллием и нагрузкой дипиридамолом коррелирует с риском послеоперационных кардиологических осложнений: чем больше дефект, тем выше риск. Отрицательная прогностическая ценность сцинтиграфии с Таллием и нагрузкой дипиридамолом всегда оставалась высокой (более 90%), хотя ее положительная прогностическая ценность со временем несколько уменьшилась, что связано с общим снижением периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости. Данный метод характеризуется максимальной прогностической ценностью, и его лучше всего назначать больным с промежуточным клиническим риском, т. е. пациентам с множественными факторами риска, которым предстоит большая операция на сосудах (45). У больных самого высокого риска при сцинтиграфии с таллием зоны обратимых дефектов больше, отмечают усиленное поглощение Таллия легкими, а также повышенную периоперационную сердечно-сосудистую заболеваемость и меньшие показатели выживаемости через 2 года после хирургического вмешательства (57).

Стресс-эхокардиография с добутамином характеризуется высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью и при этом наиболее точно моделирует гипердинамическое состояние, наблюдающееся в периоперационном периоде. У больных самого высокого риска новые нарушения регионарной сократимости могут возникать даже при относительно невысокой частоте сердечных сокращений. Как и в исследовании с применением сцинтиграфии с Таллием и дипиридамолом, проведенном Eagle и соавторы, прогностическая ценность стресс-эхокардиографии с добутамином была наиболее высокой у больных с промежуточным клиническим риском. В двух метаанализах стресс-эхокардиография с добутамином характеризовалась наилучшей прогностической ценностью, при этом ее результаты в целом совпадали с результатами сцинтиграфии с Таллием и дипиридамолом (59, 61). Роль других неинвазивных методов исследования коронарных сосудов для определения периоперационного риска, в частности, магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии для количественной оценки содержания кальция в коронарных сосудах, не уточнена.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больше внимания уделяется симптоматике пациента и его толерантности к физической нагрузке. Если у больного снижена толерантность к физической нагрузке, имеют место стенокардия, сердечная недостаточность или наблюдаются эквиваленты стенокардии — показано более углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, независимо от того, планируется хирургическое вмешательство или нет. Если пациент с факторами риска ишемической болезни сердца является бессимптомным и хорошо переносит физические нагрузки, то углубленное диагностическое обследование не показано. Врачи могут принять решение назначить больному  $\beta$ -блокаторы с целью снижения риска тахикардии и периоперационной ишемии миокарда. Назначение атиенолола и бисопролола больным перед внесердечными хирургическими вмешательствами сопровождается снижением сердечно-сосудистой заболеваемости (6, 61), однако для достижения эффекта необходимо применение терапевтических доз (в соответствии с контролем частоты сердечных сокращений). Если у больного нет показаний к проведению нагрузочных проб или катетеризации сердца без планируемой операции, какой смысл в выполнении указанных методов обследования перед плановым хирургическим вмешательством? Проба с физической нагрузкой имеет важное вспомогательное значение при обследовании больного высокого риска. Высокий риск предопределяется симптоматикой и толерантностью к физическим нагрузкам в контексте планируемого хирургического вмешательства. Целью предоперационного обследования должно быть получение информации о распространенности поражения и оценка стабильности сердечно-сосудистой системы для модификации периоперационного лечения. Решение о том, следует ли проводить более углубленную диагностику, зависит от особенностей больного, специфики хирургического вмешательства и толерантности к физической нагрузке.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bugar JM, Ghali WA, Lemaire JB, Quan H, Canadian Perioperative Research Network. Utilization of a preoperative assessment clinic in a tertiary center. *Clin Invest Med* 2002;25:11-18.
- Gowda RM, Misra D, Tranbaugh RF, et al. Endovascular stent grafting of descending thoracic aortic aneurysms. *Chest* 2003;124:714-719.
- Shah KB, Kleinman BS, Rao T, et al. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;70:240-247.
- Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, et al. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *Am J Cardiol* 1996;77:1126-1128.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14.
- Eagle K, Brundage B, Chaitman B, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation of noncardiac surgery. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation* 1996;93:1278-1317.
- Cohn SL, Goldman L. Preoperative risk evaluation and perioperative management of patients with coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2003;87:111-136.
- Phillip B, Pastor D, Bellows W, Leung J. The prevalence of preoperative diastolic filling abnormalities in geriatric surgical patients. *Anesth Analg* 2003;97:1214-1221.
- Redfield M, Jacobsen S, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- Baum VC, Perloff JK. Anesthetic implications of adults with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1992;76:1342-1358.
- Van den Gerghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
- Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999;91:1437-1446.
- Chen Q, Camara AK, An J, et al. Sevoflurane preconditioning before moderate hypothermic ischemia protects against cytosolic  $[Ca^{2+}]$  loading and myocardial damage in part via mitochondrial K(ATP) channels. *Anesthesiology* 2002;97:912-920.
- Agnew NM, Pennefather SH, Russell GN. Isoflurane and coronary heart disease. *Anaesthesia* 2002;57:338-347.
- Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1990;323:1781-1788.
- Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* 1992;268:222-227.
- Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease. *J Clin Anesth* 1995;7:97-102.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996;335:1713-1720.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998;88:7-17.
- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848-1851.
- Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277:1127-1134.
- Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:860-866.
- Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:435-443.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
- Detsky A, Abrams H, McLaughlin J, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986;1:211-219.
- Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997;127:313-328.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
- Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, Giuliani ER. Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972;220:1451-1454.
- Rao TK, Jacobs KH, El-Etr AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 1983;59:499-505.
- Shah KB, Kleinman BS, Sami H, et al. Reevaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;71:231-235.
- Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1996;94:2341-2350.
- Weksler N, Klein M, Szendro G, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth* 2003;15:179-183.
- Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979;50:285-292.
- Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1079-1084.
- Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992;268:205-209.
- Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Int Med* 1989;110:859-866.
- Kannel W, Abbott R. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-1147.
- L'Italien GL, Cambria RP, Cutler BS, et al. Comparative early and late cardiac morbidity among patients requiring different vascular surgery procedures. *J Vasc Surg* 1995;21:935-944.
- Backer CL, Tinker JH, Robertson DM, Vlietstra RE. Myocardial reinfarction following local anesthesia for ophthalmic surgery. *Anesth Analg* 1980;59:257-262.
- Warner MA, Shields SE, Chute CG. Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia. *JAMA* 1993;270:1437-1441.
- Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University

- of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1997;96:1882–1887.
42. McPhail N, Calvin JE, Shariatmadar A, et al. The use of preoperative exercise testing to predict cardiac complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 1988;7:60–68.
  43. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999;159:2185–2192.
  44. Fleisher LA, Eagle KA. Screening for cardiac disease in patients having noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:767–772.
  45. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol* 1996;77:143–148.
  46. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, et al. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992;67:15–21.
  47. Rihal CS, Eagle KA, Mickel MC, et al. Surgical therapy for coronary artery disease among patients with combined coronary artery and peripheral vascular disease. *Circulation* 1995;91:46–53.
  48. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary artery revascularization before major elective vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795–2804.
  49. Elmore J, Hallett J, Gibbons R, et al. Myocardial revascularization before abdominal aortic aneurysmorrhaphy: effect of coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1993;68:637–641.
  50. Gottlieb A, Banous M, Sprung J, et al. Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiothorac Vas Anes* 1998;12:501–506.
  51. van Norman GA, Posner KL, Wright IH, Spiess BD. Adverse cardiac outcomes after noncardiac surgery in patients with prior PTCA compared to patients with nonrevascularized CAD and no CAD. *Circulation* 1997;96:1–734.
  52. Fleisher LA, Skolnick ED, Holroyd KJ, Lehmann HP. Coronary artery revascularization before abdominal aortic aneurysm surgery: a decision analytic approach. *Anesth Analg* 1994;79:661–669.
  53. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288–1294.
  54. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing noncardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234–240.
  55. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865–1873.
  56. Mason JJ, Owens DK, Harris RA, et al. The role of coronary angiography and coronary revascularization before noncardiac surgery. *JAMA* 1995;273:1919–1925.
  57. Gance LG. Selective preoperative cardiac screening improves five-year survival in patients undergoing major vascular surgery: a cost-effectiveness analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:265–271.
  58. Fleisher LA, Rosenbaum SH, Nelson AH, et al. Preoperative dipyridamole thallium imaging and Holter monitoring as a predictor of perioperative cardiac events and long term outcome. *Anesthesiology* 1995;83:906–917.
  59. Poldermans D, Arnesse M, Fioretti PM, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:648–653.
  60. Mantha S, Roizen MF, Barnard J, et al. Relative effectiveness of four preoperative tests for predicting adverse cardiac outcomes after vascular surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1994;79:422–433.
  61. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:787–798.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

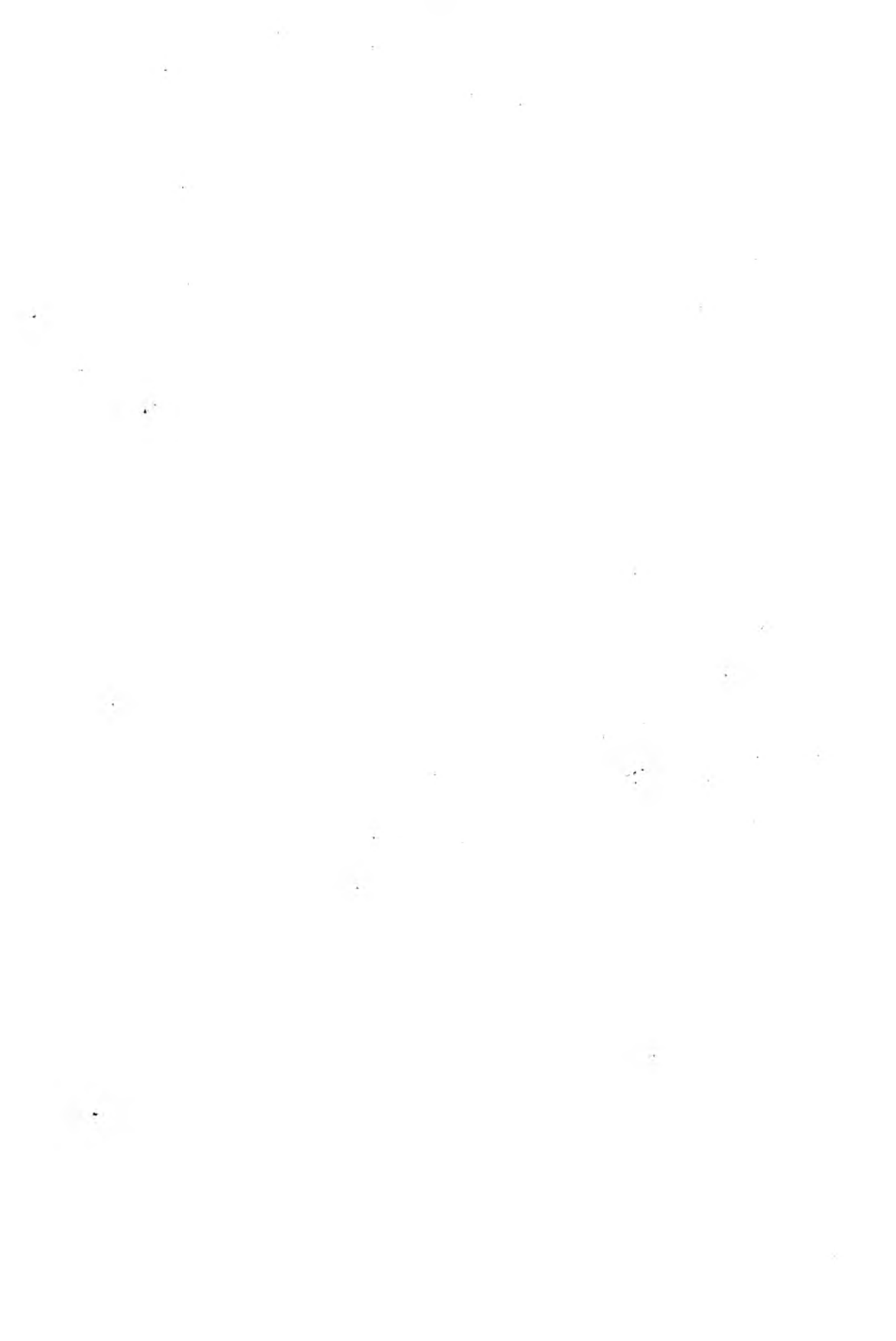
Mangano DT. Assessment of the patient with cardiac disease: an anesthesiologist's paradigm. *Anesthesiology* 1999;91:1521–1526.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996

Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:542–553.

Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice: lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1677–1682.

Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865–1873.





*Eddy Kizana, MD BS, Federica del Monte, MD, PhD,  
Sian E. Harding, PhD u Roger J. Hajjar, MD*

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в современном обществе. Хотя прогресс общепринятых методов лечения позволяет постоянно снижать это бремя для общества и системы здравоохранения, необходимо изучать принципиально новые и многообещающие терапевтические подходы. Сначала предполагалось, что генные методы лечения будут применяться при наследуемых моногенных нарушениях. Но в настоящее время очевидно, что сфера их применения значительно шире и может включать также приобретенные полигенные заболевания, в частности, атеросклероз и сердечную недостаточность. Прогресс в понимании молекулярной основы указанных состояний, а также эволюция все более эффективных технологий переноса генов обусловили достижимость некоторых сердечно-сосудистых заболеваний для генных методов лечения.

Как показано на рисунке 1, следствием дисфункции миокарда, индуцированной генетическими или специфическими патологическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертензия, диабет, инфекция или воспаление, является сочетание в миокарде перманентно утерянных, патологически измененных миоцитов, миоцитов с признаками дисфункции, а также таковых без патологических изменений. Наличие миоцитов без патологических изменений является особенно существенным при инфаркте миокарда (ИМ) и ИБС, при которых дисфункция миокарда имеет «пятнистый» характер. Однако эти неизменные миоциты находятся в условиях постоянного влияния гормональных и физических патологических стимулов, индуцирующих апоптоз и гибель клеток либо нарушения их функции. Мишенями для терапии стволовыми клетками являются безвозвратно погибшие миоциты, тогда как мишенями для генных методов лечения являются миоциты с признаками дисфункции. Проводится также профилактика патологических изменений или гибели неизменных миоцитов.

В этом обзоре мы сделаем акцент на следующих новых стратегиях лечения заболеваний миокарда: (1) перенос генов с целью модулирования функции сердца и (2) трансплантация клеток с целью восстановления поврежденного миокарда.

Особое внимание обращено на стратегии генной и клеточной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Системы доставки генов и векторов представлены с точки зрения создания успешных протоколов генного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. После этого сделан систематический обзор молекулярных целей для терапевтического вмешательства в соответствии с индивидуальными патофизиологическими процессами. Все стратегии обсуждаются аналитически, с учетом ограничений современных технологий переноса генов, а также требований,



**Рис. 1.** Различные типы клеток в пределах миокарда при наличии сердечной недостаточности и мишени для генных и клеточных методов терапии.

связанных с конкретным патофизиологическим процессом. Это сделано для того, чтобы убедить читателя в том, что существует вероятность успешного терапевтического вмешательства при использовании любой стратегии.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Рассматривая патофизиологический процесс, при котором планируется вмешательство с переносом генов или клеток, следует принимать во внимание разнообразные факторы. Они включают биологию целевой клетки, трансгенную биологию, а также требования, обусловленные конкретным патофизиологическим процессом. Кроме этого, на исход лечения влияет выбор систем доставки гена и вектора, а также подход к переносу гена, как в условиях *ex vivo*, так и *in vivo*. Поэтому разумно с самого начала обсудить несколько общих вопросов, касающихся этих моментов.

### **Какое количество клеток необходимо генетически модифицировать, чтобы произошла фенотипическая коррекция?**

Этот вопрос имеет чрезвычайно большое значение, и ответ на него определяет вероятность положительного исхода лечения. Он касается той доли целевых клеток в пределах интересующей ткани, которые необходимо успешно генетически модифицировать, чтобы благоприятно повлиять на определенный патофизиологический процесс. Создание биологического пейсмекера требует фокальной генетической модификации достаточно умеренного количества клеток сердца. И наоборот, восстановление сократимости миокарда у больных с сердечной недостаточностью имеет более высокий порог для коррекции и требует успешного переноса генов к большинству целевых клеток.

### **Какой временной тип трансгенной экспрессии необходим?**

Период, требуемый для трансгенной экспрессии, прежде всего, определяется естественным течением целевого заболевания. От требуемого временного типа

трансгенной экспрессии зависит выбор системы переноса гена, которую можно использовать для достижения ожидаемого эффекта лечения. Для облегчения ишемии миокарда успешной оказалась стратегия транзиторной экспрессии ангиогенных факторов посредством плазмидного переноса генов. Подобным образом, потребности в устойчивой трансгенной экспрессии при таком состоянии, как сердечная недостаточность, неотъемлемо связаны с необратимой природой патофизиологии сердечной недостаточности.

### **Можно ли применить подход *ex vivo*?**

Подход *ex vivo* может быть использован лишь в том случае, когда целевые клетки могут быть отобраны из организма и содержаться в клеточной культуре. Таким образом, постмитотические кардиомиоциты не соответствуют требованиям использования такого подхода. И, наоборот, сосудистые эндотелиальные клетки и аутологические стволовые клетки можно выращивать и генетически модифицировать *ex vivo* перед их имплантацией в организм. Положительный эффект подхода *ex vivo* — возможность избежать генетической модификации нецелевых клеток и, как результат, любых нежелательных последствий. Кроме этого, можно существенно увеличить количество целевых клеток перед их введением в организм.

## **СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ГЕНОВ**

Системы доставки генов можно классифицировать на две основные группы: невирусные физико-химические системы и рекомбинантные вирусные системы (1, 2). Сильные стороны невирусных систем включают легкость продукции вектора, меньшую степень ограничений относительно экспрессии размера кассеты и относительно незначительные риски биобезопасности. Ограничения включают низкую эффективность трансфекции и транзиторный эффект вследствие внутриклеточной деградации.

### **Невирусные векторы**

Невирусные векторы можно разделить на плазмидную ДНК, комплексы липосомной ДНК (липopleксы) и комплексы полимерной ДНК (полиплексы) (3). Олигонуклеотиды и их аналоги, как сами по себе, так и в комплексах, также являются примером невирусного вектор-опосредованного переноса генов. Почти половина протоколов генных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний у человека в Северной Америке основываются на опосредованном через плазмиды переносе генов (4). Хотя миокардиальный, опосредованный через плазмиды перенос генов относительно неэффективен, на этой векторной системе основывались несколько исследований терапевтического ангиогенеза. В такой ситуации для достижения желательного фенотипического эффекта достаточно транзиторной секреции ангиогенных факторов умеренным количеством модифицированных генами клеток. Использование синтетических олигонуклеотидов для модулирования экспрессии генов в биологических системах обеспечивает огромные возможности для исследований и проведения лечения. Терапевтические олигонуклеотиды имеют множество форм, включающих антисенс-молекулы, ловушки для фактора транскрипции, каталитические олигонуклеотиды и химеропласты. Терапевтические возможности каждого из них исследовали на моделях сердечно-сосудистого заболевания, и примеры представлены далее в тексте.

## Вирусные векторы

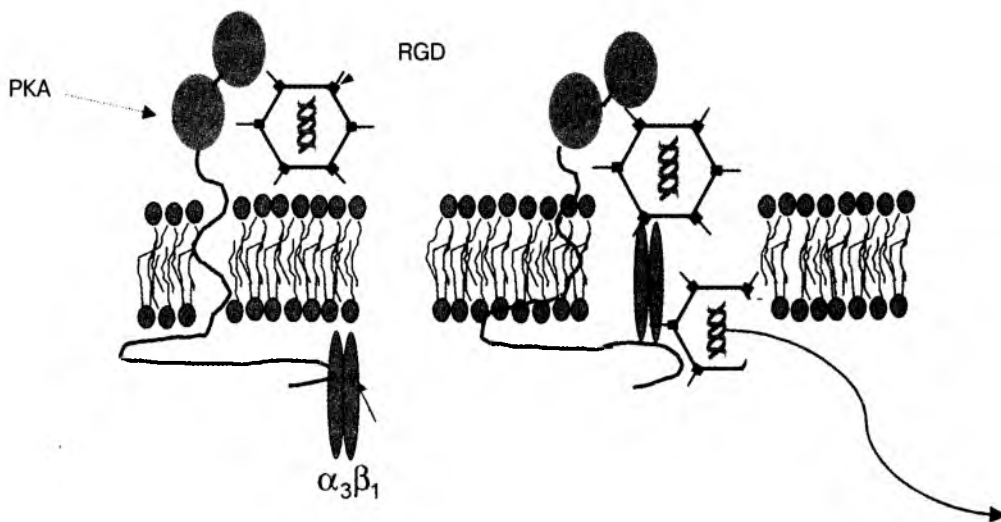
Преобладающее использование вирусных векторных систем в доклинических моделях генной терапии отражает повышенную эффективность переноса генов при использовании этих систем. Данная эффективность является результатом включения элементов биологии отцовского вируса, что обеспечивает благоприятный исход для переноса генов. Четыре наиболее разработанные и часто используемые вирусные векторные системы обсуждаются далее. Другие вирусные векторные системы основываются на вирусе простого герпеса (HSV-1), вирусе *semliki forest* (SFV) и бакуловирусе (5).

## Аденовирусные векторы

Рекомбинантные человеческие аденовирусные векторы являются наиболее распространенными векторами в доклинических моделях генной терапии и в клинических сердечно-сосудистых протоколах генной терапии (4). Сильные стороны этой векторной системы, обуславливающие ее широкое использование, включают относительную легкость продуцирования, достижение высоких функциональных титров вектора и широкий тропизм к целевым клеткам, особенно в сердечно-сосудистой системе. С помощью аденовирусных векторов можно вызвать эффективную трансдукцию всех основных типов сердечных клеток в условиях *in vitro* и *in vivo*. Что касается кардиомиоцитов, то эффективная трансдукция *in vivo* была продемонстрирована на моделях генной терапии у нескольких типов млекопитающих. Тип миокардиальной трансдукции, достигнутый в этих моделях, отображает метод векторной доставки. Например, непосредственная инъекция в миокард вызывает интенсивную трансдукцию в месте инъекции (6), тогда как внутрикоронарная доставка обеспечивает более распространенную трансдукцию в зоне распределения сосуда (7).

Чтобы войти в целевую клетку, аденовирус использует рецептор аденовируса Коксаки, как показано на рисунке 2. В этот процесс проникновения в клетку также вовлечены  $\beta$ -интегрины. В недавнем исследовании показано, что снижение количества  $\beta$ -интегринов определяет сниженную эффективность аденовирусного переноса генов в стареющие кардиомиоциты (8).

Показано, что различные маневры могут повысить эффективность переноса генов в миокард аденовирусными векторами после их внутрикоронарной доставки. Физические подходы включают методы, основанные на катетерном или хирургическом индуцировании транскоронарных градиентов давления, увеличивающем доставку генов в миокард (9), или на применении ультразвуковой энергии, чтобы распылить циркулирующий вектор в момент его прохождения через миокард (10, 11). Химические подходы включают использование вазодилататоров или повышающих проницаемость агентов, в результате чего облегчается перенос вектора из просвета сосуда в миокард (12). Целевые клетки в пределах сердечно-сосудистой системы также включают эндотелиальные и гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. При наличии интактного эндотелия внутрисосудистая доставка аденовирусных векторов приведет к избирательной доставке генов к эндотелиальным клеткам. И наоборот, трансдукция ГМК может быть вызвана лишь после повреждения сосуда, причем с умеренной эффективностью (6, 13). Аденовирусные векторы имеют широко признанную способность вызывать интенсивные иммунные и воспалительные реакции. На моделях животных показано, что аденовирусные векторы вызывают воспаление миокарда и сосудов, дисфункцию эндотелиальных клеток, вазопролиферацию и формирование тромба внутри сосуда. Дополнительные ограничения для клинического использования этих векторов включают фоновое наличие нейтрализующих



**Рис. 2.** Рецептор вируса Коксаки и аденовируса (PKA) является местом вхождения аденовируса в клетку млекопитающего. После присоединения к рецептору происходит проникновение вируса в клетку. Этот процесс облегчается  $\beta$ -интегринами, играющими критическую роль в интернализации аденовируса.

антител к часто используемым векторам; образование таких антител *de novo* препятствует повторному назначению того же векторного серотипа.

### АДНОАССОЦИИРОВАННЫЕ ВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ

Рекомбинантные аденоассоциированные вирусные (AAB) векторы получают из зависимого аденоассоциированного парвовируса 2-го типа. Эта векторная система имеет значительное число благоприятных особенностей. Среди них — отсутствие патогенности отцовского агента и связанной с вектором цитотоксичности, минимальная иммуногенность и способность к стабильной продолжительной трансгенной экспрессии через интеграцию в геном и/или стабильное поддержание эписома (14). Эти векторы обладают тропизмом к поперечно-полосатым мышцам. Они могут обеспечивать стабильную продолжительную трансгенную экспрессию в скелетных и сердечной мышцах в иммунокомпетентном организме хозяина (15). Основные ограничения AAB векторных систем: сложность продукции высокого титра вектора соответствующей чистоты и биоактивности, ограниченная способность к образованию пакетов до 4,8 kb, а также возможность существования нейтрализующих антител в популяциях людей. Недавно были описаны многочисленные дополнительные AAB серотипов. Псевдотипирование генома AAB векторов 2-го типа с помощью капсид из этих вирусов позволяет избежать проблемы нейтрализующих антител. Кроме этого, псевдотипирование геномов рекомбинантных AAB векторов 2-го типа модифицирует тропизм вектора. Установлено, что это повышает трансдукцию скелетных мышц при использовании капсидных серотипов 1 и 5 (16–18). Тропизм сердечно-сосудистых тканей к псевдотипированным AAB векторам в настоящее время исследуется. В условиях *in vitro* уже получены данные, позволяющие предположить преимущества AAB векторов 2-го типа относительно трансдукции сосудистых эндотелиальных клеток и ГМК. Такой тип широко используемой и стабильной трансгенной экспрессии способен спасти фенотип кардиомиопатии у жи-

вотных, имеющих к этому заболеванию генетическую предрасположенность (19). Внутрисосудистая доставка ААВ векторов 2-го типа обуславливает недостаточную трансдукцию эндотелиальных клеток. Однако после доставки вектора в просвет сосуда можно вызвать трансдукцию ГМК даже при наличии интактного эндотелия (20).

### **РЕТРОВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ**

Ретровирусные векторы, основанные на вирусе лейкемии мышей вида Moloney (ВЛМВМol), разработаны еще два десятилетия назад. Эти векторы широко использовались на доклинических моделях и впервые начали применяться в клинических исследованиях пациентов в 1989 году. Позже этот вектор использовался в успешном Французском исследовании генного лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с X-хромосомой (21). Основные ограничения ретровирусных векторов – неспособность вызвать трансдукцию неделящихся клеток и низкий титр запасов вектора. Учитывая необходимость деления клеток, этими векторами невозможно вызвать эффективную трансдукцию постмитотических кардиомиоцитов и находящихся в состоянии покоя популяций клеток, таких как интактные эндотелиальные и ГМК сосудов. В результате многие исследователи пытались преодолеть это препятствие путем индукции пролиферации целевых клеток *in vivo*, а также используя стратегию *ex vivo* (22). Но вследствие указанных ограничений использование данной векторной системы на моделях сердечно-сосудистых заболеваний потерпело крах. Это произошло на фоне повышенного применения аденовирусных векторов и других интегрирующих векторов, способных вызывать трансдукцию неделящихся клеток, таких как рекомбинантные ААВ и лентивирусные векторы.

Недавно у 2 из 10 детей из популяции французского исследования X-SCID развилась презлокачественная клональная пролиферация Т-клеток, что непосредственно можно объяснить дисрегуляцией гена в месте провирусной интеграции (23). Риск развития мутагенеза в месте введения интегрирующего вектора раньше считался минимальным, но сейчас эта точка зрения пересматривается. В результате таких данных с целью улучшения биобезопасности возобновился интерес к структуре интегрирующего вектора. Потенциальными путями снижения риска мутагенеза в месте введения вектора являются следующие модификации: использование самоинактивирующихся векторов, введение изолирующих последовательностей и целевое влияние на места интеграции генома.

### **ЛЕНТИВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ**

Лентивирусные векторы, подобные ретровирусным векторам, основывающимся на ВЛМВМol, вызывают трансдукцию целевых клеток посредством интеграции в геном. В отличие от ретровирусных векторов, эти векторы способны вызывать трансдукцию клеток, находящихся в состоянии митотического покоя. Указанная особенность расширяет диапазон целевых клеток, особенно в пределах сердечно-сосудистой системы. Впервые разработанная и наиболее часто используемая лентивирусная векторная система основана на вирусе иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) (24). Обеспокоенность относительно патогенности отцовского вируса лежит в основе разработки лентивирусных векторных систем, не основанных на вирусах, патогенных для человека. Существуют векторные модификации, созданные с целью повышения биобезопасности лентивирусных векторов, полученных из современных ВИЧ-1. Это удаление всех генов вспомогательных протеинов из системы упаковки, разделение элементов упаковки на множественные плазмиды и использование химерной 5'-длинной терминальной последователь-

ности и самоинактивирующей 3'-длинной терминальной последовательности в плазмиде вектора (25).

### ***Дизайн экспрессионной кассеты***

Основные компоненты экспрессионной кассеты включают элементы промотера/усилителя, ген(ы) интереса и соответствующую мРНК, стабилизирующую сигнал полиаденилирования. Другие часто применяемые *cis*-действующие элементы включают последовательности места вхождения внутренней рибосомы, обеспечивающие возможность экспрессии двух генов и более, без необходимости в дополнительном промотере, а также интроны и посттранскрипционные регуляторные элементы, улучшающие трансгенную экспрессию. Из всего перечисленного наибольшее внимание в литературе уделено выбору промотера.

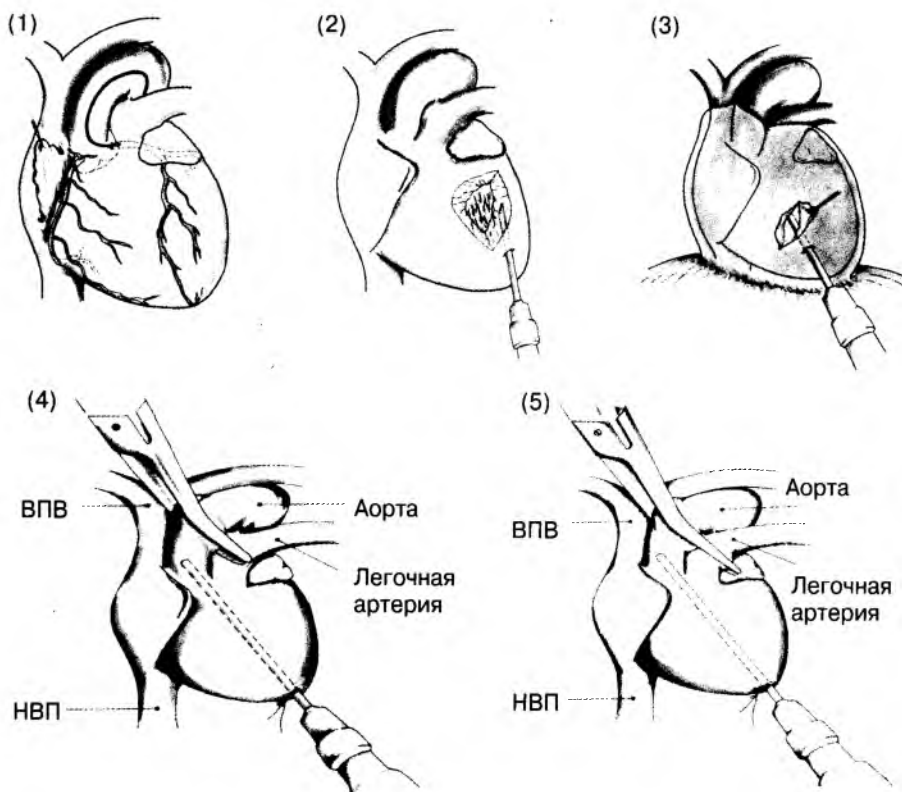
В моделях генной терапии обычно применяют экспрессионные кассеты, содержащие сильные вирусные промотеры, которые имеют конститутивную активность в широком спектре клеток. Посредством выбора промотера можно достичь пространственного и временного регулирования трансгенной экспрессии. Специфические для ткани промотеры могут быть использованы для того, чтобы ограничить трансгенную экспрессию желательной популяцией целевых клеток и избежать экспрессии в нежелательных клетках, например, антигенпредставляющих клетках. Таким образом, чтобы ограничить экспрессию гена лишь миокардом, применялись специфические для кардиомиоцитов промотеры, в том числе тяжелая цепь  $\alpha$ -миозина. Подобно этому, показано, что специфический для гладких мышц промотер SM22 $\alpha$  ограничивает экспрессию гена клетками этого типа. Промотеры, подверженные фармакологической или физиологической стимуляции, могут быть использованы для достижения желаемого временного типа трансгенной экспрессии. Интенсивно изучаются зависимые от лиганд регуляторные системы. Однако они не применялись широко на моделях генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (26–28). Системы, использующие физиологическую регуляцию, могут быть сконструированы таким образом, чтобы включить промотеры с транскрипционной активностью, зависящей от сигналов, обеспечиваемых определенным патофизиологическим процессом. Как модели этого типа регуляции, использовались гипоксия, внутрисосудистый стресс растяжения и перегрузка левого желудочка.

### **ДОСТАВКА ВЕКТОРА**

Как только определены молекулярная цель и система доставки гена, следующий шаг состоит в доставке вектора к интересующему месту в сердечно-сосудистой системе. Как показано на рисунке 3, имеется несколько подходов к доставке вектора у грызунов. Многие из этих подходов важны лишь для моделей животных, а другие основаны на чрескожных и хирургических методиках, легко переносимых в клиническую практику. Примененный метод доставки вектора в основном определяется целевым патофизиологическим процессом.

#### ***Доставка к стенке сосуда с помощью катетера***

Разработка методов переноса генов с помощью катетера к стенке сосуда основывалась на существующих методиках ангиопластики, применяемых при периферических вмешательствах и вмешательствах на коронарных артериях. Перенос гена в этом контексте в основном был нацелен на рестенозы, возникшие после вмешательства на моделях сосудистого повреждения у животных. Повреждение часто воз-



**Рис. 3.** Различные методы переноса генов у грызунов: (1) инъекция в коронарную артерию; (2) инъекция в миокард; (3) инъекция в перикард; (4) пережатие аорты, когда выполняется инъекция в корень аорты; (5) пережатие аорты и легочной артерии, когда выполняется инъекция в корень аорты. ВПВ — верхняя полая вена; НВП — нижняя полая вена.

никало в нормальных сегментах периферической артерии. Значение этой системы как модели для переноса гена к атеросклеротически поврежденным артериям человека или артериям с рестенозом не установлено. Вероятно, пораженная артерия человека «выставит» несколько барьеров для успешного переноса гена к сосудистой стенке, и эти барьеры невозможно воспроизвести на моделях животных. Однако опыт переноса генов к артериям человека ограничен. Поэтому, и далее необходимо использовать модели животных, чтобы усовершенствовать методики доставки вектора. На протяжении нескольких лет испытывались определенные катетеры. Были созданы различные виды катетеров, чтобы улучшить фокальную доставку гена к стенке артерии, ограничить индуцированное катетером повреждение и свести к минимуму такие эффекты, как ишемия миокарда и системная диссеминация вектора (29, 30). Примеры включают двойной баллонный катетер, катетер Dispatch™, покрытый гидрогелем баллон и различные пористые баллонные катетеры.

### **Доставка в миокард с помощью катетера**

Чрескожной доставки гена с помощью катетера к миокарду *in vivo* можно достичь внутрикоронарным путем, посредством доставки к эндокарду или ретроинфузии через коронарные вены. Сообщалось о различной эффективности трансдукции после внутрикоронарной доставки вектора. Такая вариабельность трансдукции является



следствием воздействия множества факторов. Среди них – отличия между видами животных, биосовместимость катетера и вектора, фармакологические средства, используемые для повышения проницаемости сосудов и параметры самого вектора, в частности, его титр. Когда целевой патофизиологический процесс требует высокой эффективности трансдукции, эти факторы должны быть оптимизированы. Были сообщения, что все вирусные векторы, базирующиеся на аденовирусе, рекомбинантном ААВ векторе и лентивирусе, позволяют достичь эффективности переноса гена, приближающейся к 50%. Последние два вектора позволяют достичь продолжительной трансгенной экспрессии. Однако лишь для первых двух векторов показана способность сохранять фенотип сердечной недостаточности у генетически предрасположенных животных, когда экспрессирован соответствующий трансген против сердечной недостаточности. В то же время, для достижения фенотипического эффекта при других патофизиологических процессах требуется лишь фокальный трансфер гена. Например, доставка гена к атриовентрикулярному (АВ) узлу через внутрикоронарный путь позволила достичь переноса гена к 50% клеток АВ узла и физиологического замедления электрической проводимости (31). Напротив, чрескожная доставка к эндокарду ограничена фокальным переносом гена к миокарду. Этот метод доставки вектора и тип переноса гена лучше всего подходят для применения при терапевтическом ангиогенезе (32) и, в меньшей степени, фокальном лечении аритмий (33). Доставку гена можно осуществить с помощью управляемого катетера с иглой на конце, через который вектор может быть введен в заранее определенные области эндокарда. Кончиком катетера можно управлять с помощью флюороскопии или внутрисердечной эхокардиографии, и каждый из этих методов безопасно использовался на моделях больших животных. Для подходов к эндокардиальному переносу генов еще более подходит нефлюороскопическая электромеханическая система картирования. Эта система способна идентифицировать ишемический миокард, а также управлять доставочными катетерами при вмешательствах с переносом генов, в частности терапевтического ангиогенеза. Важно отметить, что осуществимость, безопасность и потенциальная эффективность такого подхода установлена в клинических исследованиях первой фазы у пациентов с рефрактерной к медикаментозному лечению тяжелой стенокардией, обусловленной многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, не подлежащим реваскуляризации обычными методами (34, 35). Недавно было сообщено о новой методике доставки генов в миокард с помощью катетера. Этот подход состоит в ретроградной инфузии вектора через коронарные вены и позволяет достичь эффективности переноса генов, сравнимой с внутрикоронарной инъекцией (36). Данный подход подтвержден на модели острого повреждения миокарда у свиньи. В этом исследовании перенос олигонуклеотидов-ловушек для нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) к остро ишемизированному миокарду обеспечил ограничение зоны инфаркта и сохранение региональной сократимости миокарда (37). Способность доставлять гены к миокарду через непораженные коронарные вены, минуя пораженные атеросклерозом артерии, вероятно, препятствующие доставке вектора, представляет собой клинически привлекательную особенность описанной стратегии доставки вектора.

### **Непосредственная доставка в миокард**

Непосредственную инъекцию вектора в миокард интактного животного можно выполнить через трансторакальный или субкостифоидальный подход. Сообщения об использовании этого метода ограничивались моделями небольших животных (38). Обычной целью в этом контексте является миокард или полость левого желудочка.

Иньекция вектора в полость желудочка приводит не только к доставке его в миокард посредством коронарного кровоснабжения, но также к системному распространению вектора. Системная доставка может быть желательной при определенных состояниях, в том числе гипертензии. Непосредственная доставка вектора в миокард у больших животных может обеспечивать умеренную эффективность трансдукции. Однако у животных больших размеров объем миокарда, куда может попасть вектор, ограничен, и это существенно снижает эффективность переноса гена.

### **Доставка в перикард**

Предпринимались также попытки доставлять ген в миокард через перикардальное пространство. Обоснованием такого подхода является анатомическая близость между перикардом и миокардом, а также доступность перикардального мешка для чрескожной доставки вектора. Сообщали, что при таком подходе трансдукция миокарда была низкой, и вектор вызывал в основном трансдукцию перикардальных клеток (39). Однако эффективность переноса гена может быть существенно повышена при сопутствующем назначении протеолитических ферментов, которые разрушают перикардальные клеточные и внеклеточные барьеры на пути к миокарду (39). Альтернативная стратегия включает доставку вектора в перикардальное пространство до того, как полностью развился перикардальный мешок с полноценным слоем окружающих его клеток. Такую стратегию пытались применить у неонатальных мышей в возрасте 5 дней. Сообщали, что это обеспечивало высокую частоту трансдукции после доставки вектора посредством субкисфоидального доступа, и смертность при выполнении этой процедуры была достаточно низкой. Другие исследователи использовали способность векторов вызывать трансдукцию перикардальных клеток после доставки в перикард. Трансгенная экспрессия в этих клетках может быть использована как платформа для терапевтической продукции протеина и его доставки. Пример такой стратегии – секреция и паракринный эффект ангиогенных факторов из модифицированных генами перикардальных клеток.

### **Доставка хирургическим путем**

Хирургическая доставка гена считается наиболее инвазивным подходом, поскольку обеспечение доступа к миокарду ассоциируется с существенной заболеваемостью. В контексте применения генной терапии у людей хирургическая доставка вектора потенциально выполнима во время открытой операции на сердце, посредством торакоскопии или во время фазы *ex vivo* трансплантации сердца. Выбор хирургического подхода в значительной степени зависит от клинических обстоятельств, а также наличия альтернативных неинвазивных или чрескожных методов. Все эти подходы успешно использовались при переносе генов в миокард на доклинических моделях животных. Необходимо отметить, что начаты терапевтические исследования ангиогенеза ранней фазы при использовании хирургических протоколов у пациентов с хронической рефрактерной стенокардией. Доставка гена в миокард посредством множественных непосредственных инъекций у небольших животных с открытой грудной клеткой является хорошо установленной методикой (38). Это вызывает умеренную, но мультифокальную трансгенную экспрессию. Используя недавно описанный метод доставки вектора, можно достичь улучшенной и более распространенной миокардиальной трансдукции (9). Суть этого метода состоит в доставке вектора через катетер, введенный в полость левого желудочка и продвигаемый краниально в корень аорты. В это время выполняется транзиторная окклюзия восходящей аорты и легочной артерии. Доставка вектора при этом методе

основывается на создании транскоронарного градиента миокардиальной перфузии. Вариации этого метода включают отсутствие окклюзии легочной артерии, окклюзию дистальной, а не восходящей аорты, использование гипотермии для удлинения времени пережатия магистральных сосудов и фармакологическую индукцию асистолии. Более недавние усовершенствования этого метода позволяют избежать хирургического вмешательства. Они состоят в окклюзии аорты и правых отделов сердца с помощью баллонных катетеров. При этом сохраняется способность доставлять вектор в проксимальный отдел аорты (11, 41–43). Успешное применение этого метода на моделях небольших животных позволяет предполагать возможность экстраполяции в клинику при выполнении кардиохирургических вмешательств с пережатием аорты и подключением аппарата искусственного кровообращения.

### ***Антеградная интракоронарная доставка вирусного гена с помощью катетера при выполнении блокады коронарных вен***

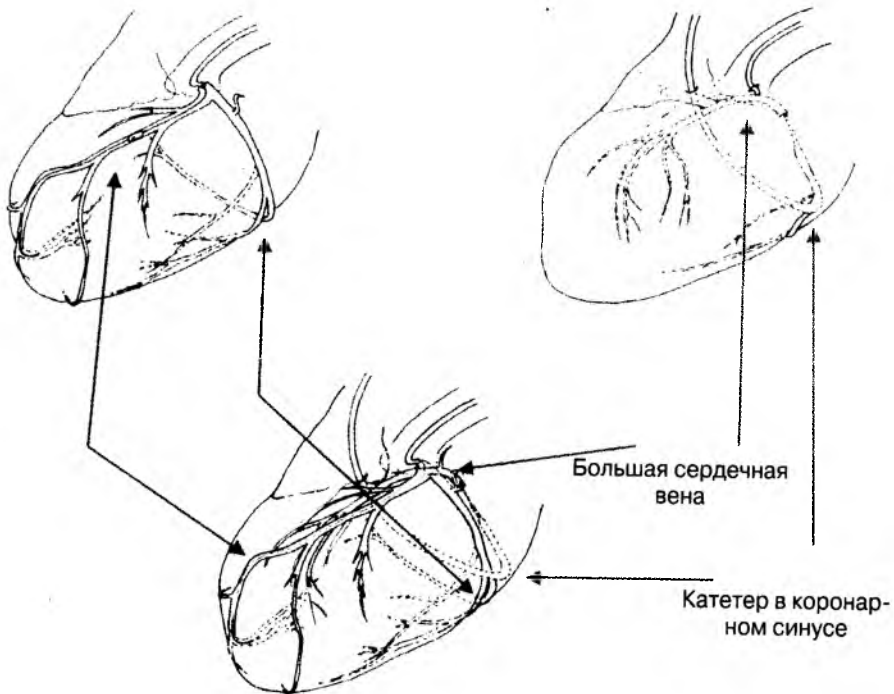
Очень полезным было бы наличие эффективного и гомогенного метода доставки генов во время чрескожного коронарного вмешательства, избегая необходимости выполнения инвазивной процедуры. Описано несколько методов доставки гена, применявшихся у крупных животных посредством чрескожных методик. Первым из них являлась антеградная доставка гена в коронарные артерии с окклюзией коронарной артерии и коронарного синуса. Второй метод — селективная, регулируемая давлением ретроинфузия в коронарные вены во время окклюзии коронарной артерии у свиньи. Чтобы повысить диффузность и гомогенность распределения гена, очень важным является кратковременное прерывание коронарного кровотока и создание состояния с высоким давлением во время доставки вируса. Позже был разработан чрескожный клинически применимый катетерный метод доставки гена, позволяющий выполнять селективный антеградный перенос гена в миокард с сопутствующей специфической блокадой коронарных вен и достижением высокой экспрессии гена в целевых зонах миокарда (рис. 4).

## **ЦЕЛИ ДЛЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

По мере расширения наших знаний молекулярной основы сердечно-сосудистых заболеваний количество молекулярных целей для каждого патофизиологического процесса, вероятно, будет увеличиваться. Поэтому читатель должен осознавать, что остальная часть этой главы представляет лишь те молекулярные цели, которые упоминались в литературе (42). Эти цели группируются в зависимости от интересующей ткани. Они включают миокард, сосудистое русло и проводящую систему сердца.

## **МИОКАРД**

Сердечная недостаточность является основной проблемой здравоохранения в современном мире. Несмотря на существенный прогресс медикаментозных и хирургических методов лечения этого состояния, по мере старения популяции количество таких пациентов продолжает увеличиваться. При поздней стадии сердечной недостаточности прогноз очень плохой, а эффективное лечение ограничивается трансплантацией и использованием механических вспомогательных приспособлений. Однако доступность этих методов лечения крайне ограничена, что связано с недостатком донорских сердец и ограниченной доступностью дорогих механических



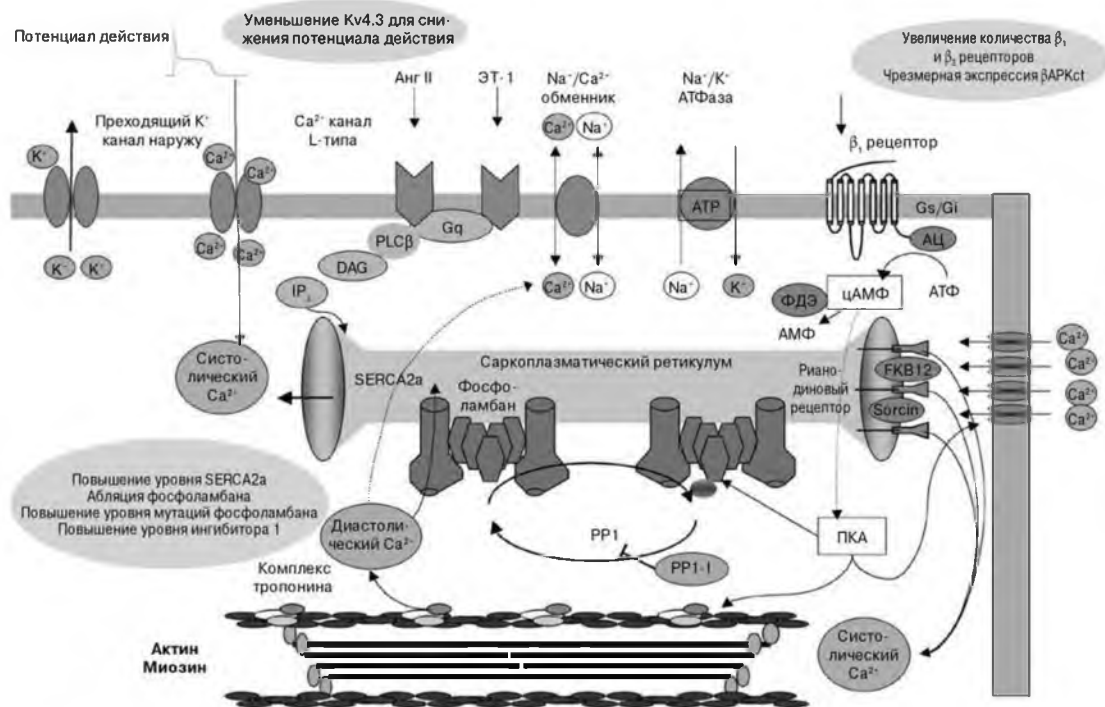
**Рис. 4.** Используя стандартную методику Сельдингера, канюля размером 7 Fr устанавливается в правую бедренную артерию, а канюля размером 8 Fr - в правую бедренную вену. Заклинивающий баллон размером 5 Fr продвигается к большой сердечной вене или передней межжелудочковой вене. Для определенной области левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) и левой огибающей артерии (ЛОА) выполнено прекондиционирование миокарда с помощью баллонной окклюзии левой коронарной артерии в течение 1 минуты. Передняя межжелудочковая вена была окклюзирована во время доставки вектора в ЛПНА. Аналогично, во время доставки вектора в ЛОА была окклюзирована большая сердечная вена в месте впадения в нее средней сердечной вены. При раздутых артериальном и венозном баллонах (общее время 3 мин) и после внутрикоронарного введения аденозина (25 мкг) с целью повышения клеточной проницаемости выполняется антеградная инъекция через центральный просвет баллона для ангиопластики аденовирусного раствора (1 мл раствора).

приспособлений. Поэтому исследователи энергично изучают новые терапевтические подходы, включая генные методы лечения. Как следствие, для изучения генных методов лечения сердечной недостаточности начали появляться различные модели у животных (41). В следующем разделе представлен систематический обзор наиболее перспективных молекулярных целей. На рисунке 5 мы обобщили различные транспортеры и протеины в пределах миокардиальной клетки, которые являлись целями при переносе генов.

### **Каскад $\beta$ -адренергической передачи сигналов**

Основная роль каскада передачи сигналов посредством  $\beta$ -адренергического рецептора — регуляция частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда в ответ на действие катехоламинов-агонистов. Связывание агониста с рецептором активирует гетеротримерную систему вторичного мессенджера — протеина G, которая в кардиомиоците обуславливает диссоциацию стимуляторной  $\alpha$ -субъединицы ( $G_{\alpha s}$ ) протеина G. Эта субъединица стимулирует аденилатциклазу (АЦ). В ре-

зультате увеличивается продукция циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), в свою очередь, активирующего протеинкиназу А. Физиологические эффекты стимуляции  $\beta$ -адренергического рецептора ( $\beta$ -АР) опосредуются через зависимое от протеинкиназы А фосфорилирование нескольких мишеней, таких как тропонин-I, фосфоламбан и кальциевые каналы L-типа. Хроническая сердечная недостаточность ассоциируется с повышенной активностью симпатической нервной системы. Хотя вначале она играет компенсаторную роль, длительная хроническая стимуляция  $\beta$ -АР способствует усилению сердечной недостаточности. В связи с этим были описаны разнообразные изменения каскада передачи сигналов посредством  $\beta$ -АР; они включают снижение регуляции  $\beta$ -АР, повышение регуляции киназы  $\beta$ -АР и повышение ингибиторной функции  $\alpha$ -субъединицы протеина G ( $G_{\alpha i}$ ) (44). Вместе взятые, эти изменения приводят к десенситизации  $\beta$ -АР и ослабляют сигнализацию через указанный путь. Известны несколько подходов, основанных на генных методах лечения, позволяющих успешно восстановить этот дефект сигнализирования и, как результат, спасти от развития фенотипа сердечной недостаточности. Вначале такой подход был апробирован на трансгенных мышах, а впоследствии воспроизведен при переносе соматического гена на моделях животных с наследованной и приобретенной сердечной недостаточностью. У трансгенных мышей с усиленным сигнализированием  $\beta$ -АР, либо через повышенную экспрессию  $\beta$ -АР, либо ингибитора киназы  $\beta$ -АР, выявили повышенную исходную и стимулированную сократимость миокарда. Когда этих мышей скрестили с теми, у которых генетически была создана модель сердечной недостаточности, мыши-последыши были спасены от развития фенотипа сердечной недостаточности. Следует отметить, что в этих экспериментах со скрещиванием у мышей с повышенной экспрессией ингибитора киназы  $\beta$ -АР была лучшая сократимость миокарда, чем у мышей с повышенной экспрессией  $\beta$ -АР. Из этого можно предположить, что противодействие процессу десенситизации  $\beta$ -АР механистически имеет более важное значение, чем непосредственное повышение их экспрессии. Дополнительная информация, полученная в этих экспериментах, свидетельствует о существовании пороговых уровней повышения экспрессии  $\beta$ -АР, выше которых возникает кардиомиопатия. Более того, для различных  $\beta$ -АР существуют различные пороги, при этом  $\beta_1$ -АР имеют намного более низкий порог возникновения токсичности, чем  $\beta_2$ -АР. Из этих экспериментов на трансгенных мышах разработаны несколько стратегий переноса генов *in vivo*. Например, повышенная экспрессия  $\beta_2$ -АР и ингибитора киназы  $\beta$ -АР приводила к усилению или сохранению сигнализирования  $\beta$ -АР после опосредуемого через аденовирус переноса каждого гена в нормальные или дисфункциональные кардиомиоциты кролика. Аналогично, перенос *in vivo* опосредованного через аденовирус гена усиленной экспрессии  $\beta_2$ -АР или ингибитора киназы  $\beta$ -АР в нормальное сердце кролика приводил к усилению сократимости миокарда (транскоронарная доставка вектора). Что более важно, есть сообщения о том, что перенос гена, кодирующего повышенную экспрессию ингибитора киназы  $\beta$ -АР, через аденовирусный вектор, оказывает положительные эффекты на модели ИМ у кролика. Этот положительный эффект варьировал в зависимости от времени доставки вектора. Если вектор доставлялся в момент возникновения ИМ, это позволяло предупредить возникновение сердечной недостаточности; если вектор доставлялся через 3 недели после ИМ, когда уже имелась сердечная недостаточность, в этом случае перенос гена повышенной экспрессии киназы  $\beta$ -АР позволял вызвать обратное развитие сердечной недостаточности (45). Совсем недавно было выявлено, что перенос гена повышенной экспрессии киназы  $\beta$ -АР в изолированные кардиомиоциты у пациентов с сердечной недостаточностью позволяет восстановить их сократительную функцию.



**Рис. 5.** Сопряжение возбуждения-сокращения в кардиомиоцитах в случае сердечной недостаточности. АЦ — аденилатциклаза; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа A; SERCA — саркоплазматическая эндоплазматическая Ca<sup>2+</sup>-АТФаза; Анг II — ангиотензин II; ЭТ-1 — эндотелин-1; IP<sub>3</sub> — инозитол-1,4,5-трифосфат; Gs/Gi — стимуляторный/ингибиторный белок G; ФДЭ — фосфодиэстераза.

В отличие от данных, полученных при переносе генов на моделях небольших животных, клинический опыт применения фармакологических средств позволяет предположить возможность пагубного воздействия генетических методов усиления сигнализации  $\beta$ -АР в условиях хронической сердечной недостаточности. Например, смертность у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивается при использовании инотропных агонистов  $\beta$ -АР и, наоборот, уменьшается при использовании антагонистов  $\beta$ -АР. Можно предположить, что десенситизация  $\beta$ -АР возникает в качестве защитного механизма, противодействующего токсическим эффектам хронической стимуляции симпатической нервной системы (46). Поэтому в литературе имеется большое количество противоречивых данных относительно полученной пользы и потенциальной опасности основанных на переносе генов подходов к усилению экспрессии  $\beta$ -АР. Ключевым аспектом в примирении этих противоречий, вероятно, послужат фундаментальные исследования, изучающие различные пути передачи сигналов и последующее физиологическое воздействие на разные подтипы  $\beta$ -АР. Пока не будут определены эти важные отличия, такой подход к генным методам лечения сердечной недостаточности в лучшем случае следует рассматривать с осторожным оптимизмом.

### **ПРОТЕИНЫ, ОТВЕЧАЮЩИЕ ЗА ПЕРЕНОС КАЛЬЦИЯ**

Перенос кальция внутри клетки – ключевое звено процесса сопряжения возбуждение-сокращение в мышечных клетках. В кардиомиоцитах возбуждение мембраны является следствием вхождения кальция через кальциевый канал L-типа. В свою очередь, это запускает высвобождение внутриклеточных запасов кальция из саркоплазматического ретикулума (СПР), происходящего с участием рианодинового рецептора — канала высвобождения кальция. Итоговое увеличение количества внутриклеточного кальция вызывает сокращение саркомера и сердечной мышцы. И, наоборот, расслабление мышцы инициируется снижением количества внутриклеточного кальция. Данный процесс преимущественно происходит вследствие повторного захвата кальция в СПР, опосредованного через саркоплазматическую эндоретикулярную Ca-АТФазу (SERCA). Активность SERCA модулируется фосфоламбаном, трансмембранным протеином СПР. Нефосфорилированный фосфоламбан ингибирует функцию SERCA, тогда как зависимое от протеинкиназы А фосфорилирование ослабляет этот ингибирующий эффект. Повышенная активность SERCA, как результат фосфорилирования фосфоламбана, приводит к повышенному повторному захвату кальция в СПР и последующему его высвобождению. Через указанный механизм передачи сигналов посредством  $\beta$ -АР (с активированием PKA и фосфорилированием фосфоламбана) приводит к усилению сократимости миокарда. В случае хронической сердечной недостаточности описано несколько дефектов протеинов, отвечающих за перенос кальция. Среди них большинство подходов с переносом генов с целью изменения физиологии переноса кальция были направлены на улучшение функции SERCA или снижение ингибиторного эффекта фосфоламбана (41). Результирующим эффектом усиленной экспрессии SERCA2а либо снижения регулирования функции фосфоламбана является восстановление благоприятного соотношения фосфоламбан/SERCA2а. Полагают, что данный параметр имеет большее физиологическое значение, чем каждое изменение само по себе. Подтверждение целесообразности таких подходов, как и стратегий передачи сигналов посредством  $\beta$ -АР, получено в опытах на трансгенных мышцах. Повышение экспрессии SERCA или угнетение фосфоламбана, соответственно, обеспечивало благоприятные изменения сер-



**Рис. 6.** На модели у крысы показан переход от гипертрофии, обусловленной перегрузкой давлением, к сердечной недостаточности (после 20–24 недель сужения аорты (бендинга)). Перенос гена SERCA2a восстанавливает взаимоотношение конечно-систолическое давление-объем, увеличивает ударный объем и снижает конечно-диастолический объем.

дечной гемодинамики и предупреждало развитие дилатационной кардиомиопатии у генетически предрасположенных мышей.

Сообщали, что в экспериментах, нацеленных на функцию SERCA, после опосредованного через аденовирус переноса гена SERCA восстанавливалась функция переноса кальция в кардиомиоцитах, изолированных из сердец пациентов с сердечной недостаточностью (43, 47). Также было выявлено, что транскоронарный перенос гена *in vivo* с помощью того же аденовирусного вектора в сердца крыс с миопатией, вызванной перегрузкой давлением, приводил к восстановлению уровней SERCA2a, улучшению сердечной гемодинамики и выживанию животных (43, 47). Действительно, как показано на рисунке 6, перенос гена SERCA2a в моделях сердечной недостаточности у животных приводил к восстановлению взаимоотношения конечно-систолическое давление-объем, снижению конечно-диастолического объема и повышению ударного объема. Показатели выживаемости в этих моделях у животных улучшились с 9 до 64% (рис. 7). Абляция функции фосфоламбана достигалась либо посредством подхода антисенс, либо доминантно-негативного подхода. Оба подхода были подтверждены в условиях *in vitro*. Следует отметить, что сообщалось о нормализации функции переноса кальция и восстановлению сократимости кардиомиоцитов, изолированных из сердец пациентов с сердечной недостаточностью после опосредованного через аденовирус переноса гена антисенс-фосфоламбана (48). Эти данные, полученные *in vitro*, были расширены на модель кардиомиопатии у хомяка. Сообщали, что после транскоронарной доставки рекомбинантного AAV вектора, кодирующего доминантно-негативную форму фосфоламбана, улучшались перенос кальция, сердечная гемодинамика и замедлялось прогрессирование сердечной недостаточности (19). Воодушевляющее, обусловленное результатами этого исследования, в котором использовались клинически применимые методы доставки гена и вектора, недавно уменьшилось вследствие выявления доминантно-негативной мутации фосфоламбана как причины дилатационной кардиомиопатии у человека. Кроме того, недавно описаны противоречия относительно способности абляции фосфоламбана у мышей улучшать течение сердечной недостаточности в генетических



моделях этого заболевания. Эти последние данные усилили сомнения относительно подхода с абляцией фосфоламбана как универсального метода лечения всех форм сердечной недостаточности.

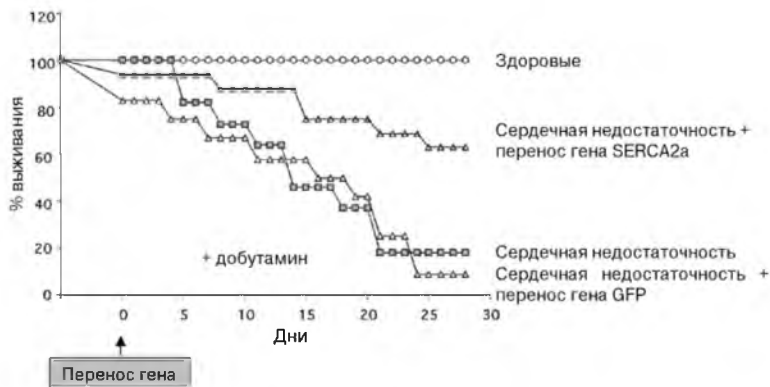
### **СТРАТЕГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ЗАЩИТУ МИОКАРДА**

Защита миокарда путем переноса генов достигается с помощью ряда стратегий, нацеленных на предупреждение повреждения и гибели кардиомиоцитов. Патофизиологические процессы вызывают гибель клеток, опосредованную через воспалительные, иммунологические или оксидативные стресс-зависимые пути. Кардиомиоциты реагируют активацией эндогенных защитных механизмов, или же отмечают их апоптотическую либо неапоптотическую гибель. Показано, что подходы с переносом генов способны защищать миокард и улучшать выживание кардиомиоцитов, на которые действуют упомянутые вредные стимулы. В целом, такие подходы можно разделить на противовоспалительные, иммуноингибиторные, антиоксидантные или способствующие выживанию.

Фактор транскрипции NF-κB был наиболее распространенной молекулярной целью противовоспалительных подходов в ишемически-реперфузионных моделях повреждения миокарда. Привлекательность этой цели состоит в способности NF-κB модулировать активность нескольких генов, вовлеченных в воспалительный процесс. Его опосредованная роль в воспалении в контексте ишемически-реперфузионного повреждения показана путем блокирования его активности с помощью олигонуклеотидов-ловушек. Например, в моделях ИМ у крыс было продемонстрировано ограничение размера ИМ после транскоронарной доставки олигонуклеотидов, упакованных в липосомы-HVJ (49). Этот положительный эффект выявлялся независимо от того, была ли доставка до коронарной окклюзии или после реперфузии. Указанные положительные эффекты воспроизведены на доклинической модели ишемически-реперфузионного повреждения у свиньи после ретроградной доставки через коронарные вены упомянутых олигонуклеотидов, упакованных в липосомы (37). Кроме того, противовоспалительные эффекты терапии с применением ловушек NF-κB также были продемонстрированы в моделях миокардита и трансплантации сердца у животных.

Основанные на генах иммуноингибиторные стратегии защиты миокарда включают использование иммуномодуляторных цитокинов, ингибирование воспалительных цитокинов, а также блокаду костимуляции Т-клеток. Эти подходы в основном проверялись в контексте экспериментального миокардита и трансплантации сердца. В моделях миокардита у небольших животных выявляли улучшение гистологических и функциональных исходов после доставки в периферические скелетные мышцы плазмид-кодирующих генов интерлейкина (ИЛ)-10, антагониста рецептора ИЛ-1 и мышинового интерферона А6. Аналогично сообщали, что в моделях трансплантации сердца у животных перенос гена иммуномодуляторных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-14 и фактора роста опухолей-β (TGF-β) удлиняет выживание трансплантата. И, наконец, ингибирование костимуляторной активации Т-клеток посредством переноса гена блокирующих антител вызывает реверсию патологических признаков аутоиммунного миокардита и существенно удлиняет выживание трансплантата в моделях у небольших животных.

Все больше появляется публикаций относительно роли оксидативного стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Стресс возникает тогда, когда генерируются избыточные количества реактивных видов кислорода (РВК), и они переполняют эндогенные антиоксидантные системы, приводя к гибели клеток или их



**Рис. 7.** На модели у крысы показан переход от гипертрофии, обусловленной перегрузкой давлением, к сердечной недостаточности после 20–24 недель сужения аорты (бендинга). Перенос гена SERCA2a улучшает показатель выживаяния с 8–9% до 64%.

дисфункции. Подходы к антиоксидантной терапии, основанные на генных методах, вначале были нацелены на ферментные системы. Лишь недавно их направление было изменено вследствие многообещающих данных, полученных в экспериментах на трансгенных мышах. В целом, антиоксидантного эффекта можно достичь либо через снижение продукции РВК, либо посредством повышения ферментного метаболизма этих видов кислорода. В литературе преобладают модели последнего подхода, при которых обычно выполняют перенос гена антиоксидантного фермента в миокард животного, подвергнутого ишемически-реперфузионному повреждению. Имелись сообщения о достижении защиты миокарда после переноса генов таких ферментов, как марганцевая супероксидная дисмутаза и гемоксигеназа-1.

Патогенезу сердечной недостаточности, независимо от этиологии, способствует апоптотическая гибель миокардиальных клеток. Таким образом, для замедления процесса гибели клеток в моделях генетического лечения сердечной недостаточности пытались воздействовать на молекулярные цели в пределах сигнальных и эффекторных путей апоптоза. В поддержку такого подхода свидетельствуют данные *in vitro*, демонстрирующие, что кардиомиоциты крысы можно защитить от индуцирующей апоптоз молекулы р53 или гипоксии, соответственно, путем опосредованной через аденовирус усиленной экспрессии Bcl-2 (антиапоптотический эффектор) или PI-3 киназы и Akt (сигналирование провыживания). Были сообщения, что на моделях ишемически-реперфузионного повреждения у небольших животных опосредованный через аденовирус перенос гена Akt существенно снижал количество апоптотических клеток в зоне повреждения, ограничивал размер инфаркта и способствовал сохранению сердечной гемодинамики. На различных моделях, нацеленных на апоптотическую эффекторную молекулу, удавалось избежать индуцированной стимулирующей сердечной недостаточности посредством внутрикоронарной доставки аденовирусного вектора, кодирующего р35, ингибитор каспазы-3. Не вызывает сомнения, что в будущем исследователи будут нацелены на дополнительные антиапоптотические механизмы и пути выживания клеток. Заметным недавним достижением является

открытие антиапоптотического пути, опосредованного через эндогенный гликопротеиновый рецептор 130 (50, 51). Чтобы улучшить выживание клеток, семейство цитокинов ИЛ-6 обычно посылает сигналы через этот рецептор. Показано, что абляция этой молекулы, ограниченная областью сердца, значительно увеличивает скорость апоптоза после того, как сердце подвергается нагрузке давлением. Это наблюдение не только свидетельствует о защитной роли этого сигнального пути против развития сердечной недостаточности, но также обеспечивает новую молекулярную цель при лечении сердечной недостаточности.

### МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТочНАЯ КАРДИОМИОПЛАСТИКА

Термин *кардиомиопластика* использовался в литературе, чтобы описать процесс превращения рубцового несокращающегося миокарда в функциональную мышцу. При этом применяется молекулярный подход с использованием MyoD, скелетного миогенного фактора транскрипции, способного стимулировать миогенез в немускульных клетках, таких как фибробласты. В исследованиях *in vivo* перенос гена MyoD в пораженный миокард вызывал очень слабую миогенную конверсию. Однако скорость конверсии была повышена посредством переноса гена *ex vivo* к фибробластам, а уже после этого — имплантации этих клеток в поврежденный миокард. Однако функциональные исходы такого подхода не оценивались. Маловероятно, что использование MyoD для молекулярной кардиомиопластики будет успешным, поскольку имеются биологические отличия между скелетной и сердечной мышцами. С другой стороны, клеточная кардиомиопластика предусматривает трансплантацию клеток, способных восстанавливать сократительную функцию поврежденного миокарда, и поэтому кажется перспективной. Этот подход стал объектом интенсивных исследований, при которых были получены положительные доклинические данные. Кульминацией стали клинические исследования фазы I в Европе и Северной Америке. Поскольку в литературе появилось несколько отличных обзоров этой проблемы, последующая дискуссия ограничивается переносом гена в контексте клеточной трансплантации для восстановления поврежденного миокарда.

Над клетками для кардиомиопластики можно проводить генетические манипуляции, чтобы создавать в них разнообразные биологические эффекты. Например, после трансплантации в поврежденный миокард в определенных типах клеток наблюдалась высокая скорость их гибели. После работ, направленных на решение этой проблемы, появились сообщения о том, что удалось улучшить выживание пересаженных мезенхимальных стволовых клеток после опосредованного через ретровирус переноса *ex vivo* гена Akt (киназа провыживания) (52). И, наоборот, использование других типов клеток приводит к образованию слишком больших объемов пересаженной ткани вследствие неконтролируемой пролиферации. Имеются сообщения, что в предварительных исследованиях *in vitro* удалось достичь экзогенного контроля пролиферации в модифицированных генами скелетных миобластах посредством экспрессии химерного рецептора, эмулирующего митогенное сигнализирование после назначения синтетической лиганды. Кроме этого, были попытки генной модификации некоторых типов клеток, чтобы дать им возможность функционально интегрироваться в ткань хозяина. Примером такого подхода является экспрессия коннексина-43, протеина межклеточного соединения в скелетных миобластах. Скелетная мышца, в отличие от мышцы сердца, не способна к коммуникации через межклеточные соединения. Это физиологическое свойство необходимо для эффективного электрического проведения. И, наконец, применяя стратегию, используемую для защиты аллографта, клетки можно сделать резистентными

к иммунным реакциям хозяина посредством усиленной экспрессии CTLA4-Ig, антитела, способного блокировать костимуляторную активацию Т-клеток и пролонгировать выживание трансплантата. Помимо изменения биологии трансплантированных клеток, в трансплантатах можно провести генную модификацию, чтобы они функционировали как платформа для терапевтической доставки рекомбинантного протеина. Наиболее распространенным примером такого подхода является экспрессия ангиогенных цитокинов из различных типов клеток (53). Сообщалось о преимуществах комбинированного генного и клеточного подхода, превышающих эффекты каждого в отдельности, на моделях небольших животных. Однако вызывают некоторую обеспокоенность данные о локальном формировании ангиомы, кахексии и преждевременной смерти животных после имплантации скелетных миобластов, экспрессирующих опосредованный через ретровирус VEGF, в нормальные сердца мышей (54).

### **Коронарные сосуды**

Атеросклероз — наиболее распространенный патологический процесс, поражающий коронарные и периферические артерии у взрослого человека. Этот процесс лежит в основе преобладающего влияния сосудистых заболеваний как причины смертности в современном обществе. Подходы к лечению этого заболевания включают модификацию факторов риска, использование фармакологических препаратов и процедуры реваскуляризации. Подгруппа пациентов, которые не отвечают требованиям выполнения процедур реваскуляризации, продолжает испытывать клинические проявления ишемии миокарда или конечности, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Эта патофизиология рефрактерной и не поддающейся реваскуляризации ишемии ткани стала мишенью стратегии генной терапии, имеющей генерическое название «терапевтический ангиогенез». Еще в одной группе пациентов развиваются рецидивирующие симптомы после реваскуляризации, обусловленные ремоделированием сосуда после вмешательства. Такое ремоделирование приводит к рестенозу целевой артерии или обходного шунта. Высокая частота рестеноза после вмешательства и неудовлетворительные варианты лечения привели к разработке нескольких подходов, основанных на генной терапии и нацеленных на этот патофизиологический процесс. Дополнительной целью для переноса генов стал процесс тромбоза, который не только способствует патогенезу атеросклероза, но также обуславливает многие осложняющие течение заболевания острые клинические синдромы. В следующем разделе мы будем обсуждать модели генной терапии с целью вызвать терапевтический ангиогенез, антирестеноз и антитромбоз.

### **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ**

Терапевтический ангиогенез стал наиболее частым вмешательством среди большого количества появляющихся необщепринятых стратегий реваскуляризации. Причины такой заметной роли ангиогенеза: эффективность ангиогенных цитокинов для индуцирования формирования новых сосудов, использование простой технологии переноса гена для достижения эффекта, низкий порог для осуществления фенотипического эффекта и наличие методик, облегчающих доставку вектора в клинических условиях.

Ангиогенез и последующее ослабление ишемии мышцы были продемонстрированы при переносе гена, опосредованном через плазмиды и аденовирусный вектор. Для коррекции этого патофизиологического процесса достаточно вызвать транзиторийный тип экспрессии гена. Было сообщено о подобных исходах, когда использовались интегрирующие векторы, такие как pAAV. Однако если в этом контексте

сте наблюдается стабильная и продолжительная трансгенная экспрессия, то могут возникать нежелательные эффекты (обсуждается далее). Одно из потенциальных решений этой проблемы, сохраняющих преимущества интегрирующего вектора, — создание отвечающего на гипоксию промотерного элемента в экспрессионной кассете (55–57). Применение терапевтического ангиогенеза при заболевании периферических артерий (ЗПА) начало развиваться раньше, чем использование этой технологии при ИБС. Хотя генные методы свидетельствуют о существенном прогрессе в лечении критической ишемии конечности вследствие ЗПА, это заболевание также представляет собой модель сосудистой недостаточности в конечной стадии. Она очень хорошо подходит для вмешательств, основанных на генной терапии, и для объективной оценки терапевтических конечных точек. Потенциально успешные вмешательства на периферии можно экстраполировать на лечение рефрактерной ишемии миокарда. Доклинические исследования и клинические исследования ранней фазы стабильно давали положительные результаты после внутриартериальной или внутримышечной, опосредованной через плазмиду, доставки рекомбинантных ангиогенных цитокинов в контексте ЗПА (58, 59). Однако в недавних исследованиях II фазы представлена объективная оценка клинического улучшения у пациентов с ЗПА, леченных аденовирусным вектором, кодирующим сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF121), либо VEGF165 в аденовирусном или липосомальном векторе. Данное улучшение не превышало такового в группе плацебо (60, 61). Однако было выявлено улучшение васкуляризации, степень которой оценивали ангиографически. Полученные результаты подчеркивают важность соответствующего контроля при оценке эффективности новых терапевтических вмешательств. Множество параметров могут варьировать при изменении дизайна исследований такого типа. На исход исследования влияют такие переменные, как подбор и количество пациентов, измеряемые конечные точки, выбор ангиогенного фактора или комбинации факторов, доза и тип вектора, а также метод его доставки. Несомненно, в дизайн будущих исследований войдут такие переменные. Доктором Jeffrey Isner было начато первое клиническое исследование терапевтического ангиогенеза при ишемии миокарда. Пациенты с рефрактерными симптомами получали лечение плазмидами, кодирующими VEGF165 с помощью непосредственной инъекции через мини-торакопомический разрез. В этой группе пациентов наблюдали улучшение симптомов и миокардиальной перфузии, доказанное с помощью радиоизотопного сканирования перфузии и электромеханических карт (34). Впоследствии сообщали об успешном проведении терапевтического ангиогенеза. У данных пациентов его достигли в исследованиях ранней фазы с использованием трансэндокардиального подхода, основанного на применении катетеров. Сначала идентифицировали ишемический миокард, а после этого определяли анатомическое положение кончика катетера с помощью системы электромеханического картирования. Сообщали, что у пациентов, получавших VEGF165 при таком подходе, достигали как субъективного, так и объективного улучшения, по сравнению с инъекциями плацебо.

## **СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСТЕНОЗА**

Ожидается, что появление внутрикоронарных стентов, выделяющих препарат-цитостатик, позволит осуществить революцию в лечении рестеноза. Сообщают, что эти стенты полностью устраняют клинические рестенозы после коронарной ангиопластики — проблему, которая нередко возникла после внедрения сосудистых вмешательств. Очевидно, в результате достигнутого прогресса роль генных

методов лечения рестеноза уменьшится. Можно предположить, что они останутся важными в ситуациях, когда не могут быть использованы элютинг-стенты, или при лечении отдаленных осложнений, связанных со стентами, которые потенциально могут возникать при длительном наблюдении после имплантации элютинг-стентов. Вмешательства, основанные на генных методах, активно изучались на моделях животных с воспроизведением патологического процесса гиперплазии сосудистых гладких мышц и отложения внеклеточного матрикса. Эти процессы лежат в основе формирования неинтимы и рестеноза сосуда. Результаты антирестенозных вмешательств на этих моделях были стабильно положительными. Это поддержало стратегию генных методов лечения. Также в пользу генных методов лечения свидетельствуют локальная природа этого патофизиологического процесса и наличие ответа на применение методики неинвазивной доставки вектора. К сожалению, несмотря на многообещающие доклинические результаты, генные методы лечения не обеспечили положительного эффекта у того небольшого числа пациентов, которые уже получили такое лечение в клинических исследованиях. Одно из возможных объяснений состоит в неспособности воспроизвести на моделях животных патологический процесс, выявляемый при рестенозировании артерий человека атеросклеротического происхождения.

Клинический опыт вмешательств по поводу рестеноза, основанных на генных методах лечения, ограничен. В первом клиническом исследовании через 12 месяцев достигнуты положительные клинические исходы в отношении конечной точки у пациентов, которым выполнялось обходное венозное шунтирование по поводу ЗПА. Рандомизированно отобранные пациенты получали E2F олигонуклеотиды-ловушки, которые вводились посредством подхода *ex vivo* при заборе вены. Подобным образом, в исследовании ITALICS изучали предупреждение рестеноза у пациентов, подвергающихся коронарному вмешательству. В нем также использовали стратегию лечения на основе олигонуклеотидов. Но, в отличие от первого исследования, частота возникновения рестенозов у пациентов, получавших внутрикоронарно антисенс-олигонуклеотид к протоонкогену *c-myc*, не была снижена по сравнению с группой контроля. Также сообщалось об отсутствии эффекта в исследовании KAT, в котором внутрикоронарный перенос гена VEGF не смог уменьшить частоту рестенозов после коронарных вмешательств. Эти неоднозначные результаты получены у ограниченного количества пациентов. Будем надеяться, что продолжающиеся крупные исследования позволят сделать более определенные выводы относительно эффективности генных методов терапии с целью профилактики рестеноза.

### **АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ**

Фокальное генетическое управление биохимическими факторами, модулирующими тромбоз, имеет несколько возможных применений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Манипуляции такого типа способны создать локальное окружение со сниженной тромбогенностью, не влияя на параметры системной коагуляции. И, с другой стороны, использование обычных медикаментозных средств ассоциируется с риском кровотечений, что обусловлено их системным действием. Именно попытка избежать кровотечений, сопровождающих прием препаратов, обеспечила определенную мотивацию для исследований с переносом соответствующих генов. Дополнительный стимул дали знания о том, что тромбоз участвует в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Коагуляционный каскад являлся мишенью в большом числе исследований с переносом генов. Сообщали о сниженном локальном формировании тромба при неизменных параметрах системной коагуляции после опо-

средованного через аденовирус переноса генов гирудина, тромбомодулина и ингибитора пути тканевого фактора. В этих моделях тромбоз индуцировался вследствие повреждения либо стаза. Ожидается тестирование этой системы в условиях *in vivo*. Также сообщали об уменьшении тромбообразования после переноса гена циклооксигеназы-1 и синтазы оксида азота на моделях повреждения сонной и коронарной артерии. Считалось, что в основе антитромботического эффекта переноса гена в последних исследованиях лежит антитромбоцитарный эффект. Также показано, что молекулы с фибринолитической активностью, в частности, тканевой активатор плазминогена или связанная с поверхностью урокиназа, имеют локальные антитромботические эффекты на моделях переноса генов, не влияя на системную коагуляцию. Другой биологический эффект молекул оксида азота и ангиогенных факторов состоит в снижении протромботических тенденций, ассоциирующихся с повреждением сосуда, посредством улучшения эндотелиальной функции и реэндотелизации.

### **Проводящая система сердца и аритмии**

Генетическое манипулирование физиологическими процессами, лежащими в основе возбудимости сердца, генерирования электрического импульса и его проведения, является незначительным, но очень захватывающим компонентом в ряду генных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Манипуляции такого типа совершаются путем фокальной, либо глобальной доставки генов в миокард. Примеры физиологических эффектов, поддающихся влиянию фокального переноса генов, включают создание биологических пейсмейкеров и модулирование проведения через АВ узел или кругов повторного входа возбуждения. Порог достижения данных физиологических эффектов потенциально низкий, поэтому требуются фокальные генетические манипуляции. И наоборот, требования к коррекции патофизиологических процессов, поражающих все сердце, например генетических форм синдрома удлинённого интервала QT, в значительной степени сходны с таковыми при поражениях миокарда. В настоящее время ограниченные возможности терапии обусловлены неэффективными методиками переноса генов.

### **ОБРАЗОВАНИЕ ИМПУЛЬСА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОДИТЕЛИ РИТМА**

Электронные водители ритма — высокоэффективные средства лечения брадиаритмий. Однако в таких приборах могут возникать проблемы, связанные с отхождением электродов и истощением батарей. Поэтому иногда требуются повторные процедуры. Частота выполнения повторных процедур наиболее высокая у пациентов, у которых кардиостимулятор установлен в относительно молодом возрасте. Именно по этой причине создание биологических водителей ритма концептуально заслуживает внимания и проведения новых исследований. Первый подход предусматривал чрезмерную экспрессию  $\beta_2$ -АР в кардиомиоцитах и правом предсердии в условиях *in vivo*. Достигался положительный хронотропный эффект. Однако такой подход не позволил обеспечить способность к спонтанной диастолической деполяризации генетически модифицированных клеток, являющейся основной чертой пейсмейкерных клеток. Первое исследование, в котором сообщалось о генерировании биологического пейсмейкера, предусматривал следующий, доминантно-негативный молекулярный подход к снижению потока  $I_{K1}$ . Этот поток в норме угнетает диастолическую деполяризацию путем фиксации клеточных мембран на стадии негативного потенциала покоя. После транскоронарной доставки вектора в сердца морских свинок опосредованный через аденовирус перенос мутантного гена вызывал формирование доминантного выскальзывающего желудочкового ритма.



**Рис. 8.** Различные стратегии клеточной терапии. ГМК — гладкомышечные клетки, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки, СККМ — стволовые клетки костного мозга.

### МОДУЛИРОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА

Проведение сердечного импульса можно модулировать путем изменения возбудимости кардиомиоцитов либо межклеточного сцепления. До настоящего времени генетические манипуляции были нацелены на первый электрофизиологический механизм воздействия на электрическое проведение импульсов. В единственном опубликованном исследовании на модели *in vivo* сообщалось о замедлении проведения через АВ узел после фокального переноса гена и чрезмерной экспрессии ингибиторного протеина G (*Gai2*) (31). На этой модели свиньи аденовирусный вектор доставлялся к АВ узлу путем селективной катетеризации артерии АВ узла. Биологическим эффектом чрезмерной экспрессии *Gai2* является имитация блокады  $\beta$ -АР. В результате перенос гена индуцировал удлинение интервалов PR и AH, а также уменьшил частоту ответа желудочков на адренергическую стимуляцию и индуцированную фибрилляцию предсердий. Дополнительные подходы к замедлению проведения основаны на экспериментальных данных, полученных в условиях *in vitro*. Ко-культуры кардиомиоцитов и фибробластов были генетически модифицированы, чтобы экспрессировать поток реполяризации. В этом исследовании сообщалось о замедлении распространения электрического импульса в кардиомиоцитах, выращиваемых в культуре с генетически модифицированными фибробластами.

### РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Нарушения процессов реполяризации, обусловленные наследственными или приобретенными дефектами ионных каналов, могут привести к возникновению фатальных желудочковых аритмий (62–66). Прогресс в понимании молекулярной основы аритмических синдромов открыл перспективу применения генных методов лечения. Исследования *in vitro* подтвердили способность данной технологии корректировать клеточные электрофизиологические нарушения, связанные с удлинением потенциала действия, часто встречающиеся при таких синдромах. Также сообщали, что в условиях *in vivo* перенос гена вызывал потенциально важные физиологические эффекты, в частности укорочение интервала QT в сердцах генетически нормальных морских свинок. Позже сообщали о фенотипической коррекции синдрома удлинённого QT на модели трансгенных мышей после того, как перенос гена восстановил дисфункцию ионного канала (62–66).



## КЛЕТочная ТЕРАПИЯ

### *Клеточная терапия при заболеваниях миокарда*

Базисная концепция клеточной терапии состояла в замещении ткани постинфарктного рубца сократительными клетками и восстановлении сократительной функции этой пораженной зоны миокарда. Перечень мишеней для клеточной терапии (также известной как клеточная кардиомиопластика) в настоящее время увеличился и включает неишемическую кардиомиопатию. Как показано на рисунке 8, существует три отдельных подхода, включая (1) реиндукцию остаточных кардиомиоцитов до цикла митоза и экспансию количества сократительных элементов, (2) трансформацию находящихся в рубце фибробластов в сократительные клетки и (3) инъекцию экзогенных сократительных клеток в зону рубца.

### **Реиндукция остаточных кардиомиоцитов до цикла митоза и экспансия количества сократительных элементов**

Недавно показано, что хотя большинство миоцитов у взрослого находятся в состоянии терминальной дифференциации и окончательно выведены из клеточного цикла, некоторые миоциты способны повторно войти в клеточный цикл. Такая вероятность существенно повышается при определенных патологических состояниях (67). Очевидно, в сердце взрослого человека содержатся кардиомиоциты с сохраненной способностью к пролиферации. Тем не менее, экспрессия молекулы Ki-67, являющейся стимулом для вхождения клетки в цикл, была выявлена лишь у небольшой популяции миоцитов в зонах, соседних с зоной инфаркта. Проллиферация крайне ограничена, и митотический индекс составляет лишь 0,08% в этих зонах (67). Вероятно, вследствие этого пролиферативная способность не достаточна для того, чтобы компенсировать массивную потерю клеток при большом ИМ. Однако, учитывая это доказательство, увеличение количества остаточных кардиомиоцитов может представлять терапевтическую альтернативу при замещении поврежденного миокарда. До настоящего времени сообщали о некоторых попытках стимулировать репликацию ДНК кардиомиоцитов. Известно, что прогрессирование к клеточному циклу у млекопитающих регулируется семейством циклинов и циклинзависимых киназ (ЦЗК). В частности, циклин D1 способствует прогрессированию клеточного цикла от фазы G1 к фазе S посредством инактивирования действия протеина ретинобластомы (Rb) через его фосфорилирование.

### **Трансформация фибробластов, находящихся в зоне рубца, в сократительные клетки, посредством чрезмерной экспрессии MyoD**

Пока не установлен специфический фактор транскрипции для сердечного миогенеза. Тем не менее, хорошо известно, что в скелетных мышцах MyoD семейство базисных протеинов «спираль-петля-спираль» функционирует как мастер-гены для индукции программы дифференциации скелетных мышц. Поэтому исследования трансформации рубцовой ткани были сконцентрированы на превращении ее в скелетно-мышечную ткань. Там и соавторы первыми указали на возможность того, что чрезмерная экспрессия гена MyoD в условиях *in vitro* может конвертировать сердечные фибробласты в клетки скелетных мышц, содержащие миотубулы, тяжелую цепь миозина и специфический для миоцитов фактор усиления 2. Хотя конверсия *in vivo* фибробластов к скелетным мышцам требует высоких доз аденовирусных векторов, перенос гена MyoD индуцировал дифференциацию скелетных мышц в зоне постинфарктного рубца (68). Однако на моделях ИМ у собаки трансфекция MyoD

была ограниченной. В конвертированных клетках выявлялась экспрессия тяжелой цепи миозина скелетных мышц, но не было морфологических миотубул. Поэтому такая концепция лечения все еще довольно неоднозначна. Кроме того, для успешной реализации стратегии трансформации требуются дополнительные исследования с целью поиска специфических сердечных миогенных факторов.

### **Иньекция экзогенных сократительных клеток в зону рубца**

С клинической точки зрения трансплантация клеток выглядела более реалистичным подходом, чем другие. Большинство исследований концентрировалось на ишемических и сегментарных кардиомиопатиях. Однако в некоторых сообщениях предполагалось, что эта методика может применяться при застойной сердечной недостаточности вследствие идиопатической или индуцированной доксорубицином глобальной дилатационной кардиомиопатии. Клетки-кандидаты для имплантации могут быть классифицированы на несократительные клетки, в частности фибробласты и гладкомышечные клетки (ГМК), и сократительные клетки. Несократительные клетки имплантируются с целью предупреждения ухудшения диастолической функции после ИМ. В то же время, имплантация сократительных клеток должна улучшить систолическую и диастолическую функцию. Далее, сократительные клетки подразделяются на два типа, а именно, естественно сократительные клетки и потенциально сократительные клетки. Первая группа включает фетальные и неонатальные кардиомиоциты, а также скелетные миобласты. Вторая группа представлена эмбриональными стволовыми клетками и клетками костного мозга (также известными как стволовые клетки взрослого).

### **Трансплантация несократительных клеток**

**Клетки-фибробласты как источник клеток для трансплантации.** Клетки-фибробласты являются привлекательным источником клеток для трансплантации, а также мишенью для стратегии трансформации. Это обусловлено тем, что фибробласты — аутологичные клетки, их очень много, и их количество можно легко увеличить. Их также легко получить из нескольких органов, включая кожу и перикард. Эти свойства особенно важны для пожилых пациентов, поскольку у них ограничено количество стволовых клеток взрослых и миобластов. Как уже упоминалось при обсуждении трансформации в скелетные мышцы, при нескольких попытках выполнить перенос гена *MyoD in vivo* с помощью непосредственной инъекции требовались высокие дозы вирусных векторов и отмечалась низкая эффективность конверсии в скелетные мышцы.

**Трансплантация гладкомышечных клеток.** В нескольких исследованиях показано, что трансплантация ГМК улучшала систолическую и диастолическую функцию на моделях ИМ у крысы, а также на моделях дилатационной кардиомиопатии у хомяка, поскольку имплантированные клетки повышали напряжение стенки и ее эластичность. Эти исследования свидетельствуют, что инъекция ГМК предупреждает ухудшение систолической дисфункции посредством ослабления систолического перерастяжения нативных жизнеспособных кардиомиоцитов, а также диастолической дисфункции и увеличения желудочка за счет ограничения его экспансии. Кроме этого, ГМК обладают следующими техническими и биологическими преимуществами: возможность аутотрансплантации, способность к более легкой пролиферации, чем скелетные миобласты, эластические свойства, продолжительное сохранение сократительных свойств (тонусного сокращения), а также гиперпластическая реакция ГМК на усиленное растяжение.

## ПРИРОДНЫЕ СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

**Кардиомиоциты плода и новорожденных.** При проведении клеточной кардиомиопластики первичным кандидатом были кардиомиоциты плода и новорожденных, поскольку эти клетки обладают способностью дифференцироваться в зрелый фенотип кардиомиоцита взрослого. В то же время, они сохраняют определенную способность к пролиферации. В исследовании Соопраа и соавт. пересаженные кардиомиоциты плода определялись в сердцах нормальных мышей в течение 2 месяцев (69). В этой фундаментальной работе в пересаженных кардиомиоцитах плода в сердцах нормальных мышей определяли появление интерполированных дисков, связанных с миокардом хозяина. Подобным образом группа Murry обнаружила, что пересаженные кардиомиоциты плода и новорожденного формировали зрелый миокард в сердце крысы через 2 месяца после инъекции. В этом исследовании в некоторых случаях пересаженные клетки формировали щелевидное соединение и адгезии с кардиомиоцитами хозяина, что указывает на электромеханическое сопряжение. Теоретически успешная трансплантация клеток, способствующая улучшению функции сердца, критически зависит от интегрирования в миокард хозяина и дифференциации в направлении фенотипа взрослого. В этом отношении многообещающими кандидатами являются кардиомиоциты плода и новорожденного. Однако следует напомнить, что в клинической перспективе применению этой методики могут серьезно препятствовать этические проблемы. Также нужно будет преодолеть другие проблемы, включая вопросы доступности и иммуногенности.

## СКЕЛЕТНЫЕ МИОБЛАСТЫ

Скелетные миобласты, известные также как сателлитные клетки, являются миогенными предшественниками и существуют в норме в дремлющем состоянии под базальной мембраной скелетных мышечных волокон. Эти клетки быстро мобилизуются в поврежденных участках. Происходит их пролиферация и слияние с целью регенерации поврежденных волокон. Скелетные миобласты имеют определенные преимущества как источник для трансплантации клеток: (1) аутологическое происхождение, (2) достаточно легкое размножение до достижения больших количеств из небольшого биопсийного материала, (3) наличие низкой туморогенности вследствие хорошо дифференцированной миогенной линии и (4) высокая резистентность к ишемии. В условиях эксперимента пересаженные миобласты дифференцировались в типичные многоядерные миотубулы. Далее они замещали зону постинфарктного фиброза. Однако пока ни одно исследование не продемонстрировало надежных доказательств трансдифференциации миобластов, введенных в кардиомиоциты, несмотря на некоторые формы фенотипа (изменение типа миозина), возникающие в процессе адаптации к миокардиальному окружению. Кроме того, большинство исследований трансплантации скелетных миобластов не смогли показать *in vivo* существования щелевидных соединений введенных клеток с миоцитами хозяина. В исследовании *in vitro*, опубликованном группой Murry, культивированные скелетные миобласты экспрессировали N-кадгерин и коннексин-43, известные как основные протеины щелевидных соединений. Однако экспрессия уменьшалась после интрамиокардиальной имплантации в условиях *in vivo* (71). Недавно группа Menasche получила некоторые убедительные доказательства того, что скелетные миобласты сохраняют типичные электрические свойства мембраны, а также функциональную и электрофизиологическую независимость после трансплантации (72). Несмотря на эти отрицательные результаты относительно соединения пересаженных клеток с кардиомиоцитами хозяина, на многих моделях животных и даже в клинических

случаях показана возможность улучшения функции сердца после трансплантации скелетных миобластов, причем как при кратковременном, так и при длительном наблюдении. В работе Menasche и соавт. повторно доказано, что функциональное улучшение может быть механически связано с пересаженными скелетными миобластами. Авторы предложили три возможных механизма. Во-первых, эластические свойства имплантированных клеток могут обеспечивать структурную поддержку, усиливая стенку желудочка и, вследствие этого, ограничивать экспансию постинфарктного рубца аналогично к имплантации ГМК. Вполне возможно, что пересаженные скелетные миобласты оказывают защитный эффект от чрезмерного ремоделирования. Во-вторых, присущая скелетным миобластам функция сокращения может способствовать улучшению систолической функции. В исследовании, выполненном через 1 год после трансплантации миобластов, у овец было достигнуто существенное улучшение параметров систолической и диастолической функции сердца. Это улучшение наблюдалось уже через 4 месяца после трансплантации. Подобным образом, в работе Menasche с помощью послеоперационной эхокардиографии выявлено новое систолическое утолщение 63% пораженных сегментов с трансплантированными миобластами. Поэтому, несмотря на многочисленные негативные данные относительно связи скелетных миобластов с кардиомиоцитами хозяина, остается возможность положительного эффекта такого вмешательства. И, наконец, пересаженные миобласты могут служить источником факторов роста и/или ангиогенных факторов. В скелетных миобластах был выявлен фактор роста гепатоцитов/фактор рассеивания (ФРГ). Кроме этого, ввиду антиапоптотических и антифибротических эффектов экспрессии ФРГ при миокардиальной ишемии и реперфузии, этот фактор стал новой терапевтической альтернативой при ИБС. Точная роль ФРГ полностью не ясна, но вполне возможно, что пересаженные скелетные миобласты выделяют ФРГ и оказывают положительный эффект на кардиомиоциты хозяина, включая рекрутинг присутствующих сердечных стволовых клеток и стимулирование регенерации кардиомиоцитов. Эта гипотеза также поддерживается результатами продолжительного наблюдения в динамике после скелетной трансплантации. Несмотря на уменьшение количества пересаженных клеток в сердце, функциональное улучшение все еще сохраняется через 1 год после трансплантации. Первое клиническое сообщение об основанном на пересадке клеток методе лечения было опубликовано в 2001 году Menasche и соавторами (73). Результаты этого клинического исследования I фазы ожидалось с нетерпением. Основная цель состояла в оценке целесообразности и безопасности аутологичной трансплантации скелетных миобластов у пациентов с тяжелой ишемической кардиомиопатией. Результаты и протокол были довольно краткими. Поэтому рекомендуем читателю познакомиться с недавно опубликованным впечатляющим клиническим сообщением и редакторским комментарием. Лечение на основе пересадки клеток было осуществлено у 10 пациентов. Критерии включения: (1) нарушения систолической функции левого желудочка с фракцией выброса  $\leq 35\%$ , (2) перенесенный ранее ИМ с остаточным дискретным, акинетическим и нежизнеспособным рубцом в левом желудочке, (3) показания для сопутствующей операции аортокоронарного шунтирования в другом сегменте левого желудочка; этот сегмент должен быть зависимым, жизнеспособным, но ишемизированным и находиться не в том участке миокарда, где выполнялась трансплантация клеток. Забор материала проводился из скелетной мышцы в области бедра пациента под местной анестезией. Образец материала должен был содержать, по крайней мере,  $5 \times 10^8$  клеток, в том числе  $\geq 50\%$  миобластов и  $\geq 70$  жизнеспособных клеток. Всем пациентам была выполнена трансплантация кле-

ток, среднее количество которых составляло  $8,7 \times 10^8$ . Их пересадка совершалась параллельно с выполнением шунтирования (от двух до трех шунтов). Весь процесс от биопсии мышцы и до операции занял в пределах от 2 до 3 недель. Среди 10 пациентов в период наблюдения в динамике отмечен 1 случай ранней смерти и 1 — несердечной смерти. Не было периоперационных осложнений, связанных с przygotowанием клеток и их трансплантацией, за исключением желудочковой аритмии. Поэтому справедливо заметить, что результат довольно позитивный в отношении возможности и безопасности процедуры. Авторы осторожно подытожили, что забор клеточного материала был более чем достаточным, чтобы улучшить функцию сердца, и их трансплантация была относительно безопасной. Невозможно полностью исключить эффект сопутствующей реваскуляризации. Тем не менее, важно отметить, что примерно через 11 месяцев наблюдения в динамике в 63% случаев было выявлено новое систолическое утолщение стенки в зоне рубца, где проводилась имплантация. Кроме этого, у пациентов также наблюдали существенное улучшение функционального класса по NYHA (с 2,7 до 1,6) и фракции выброса левого желудочка (с 24% до 32%). Относительно возникновения желудочковой тахикардии после трансплантации, четко не известно, связана ли она непосредственно с трансплантацией. Однако нужно отметить, что во всех четырех случаях из девяти зарегистрирована устойчивая желудочковая тахикардия, и при этом был имплантирован автоматический внутренний кардиовертер-дефибриллятор. В итоге, исследование первой фазы продемонстрировало реальные возможности клеточных методов лечения сердечной недостаточности у человека. В то же время, оно открыло глаза на отрицательные стороны, такие как возможность возникновения аритмии после трансплантации клеток. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы II. При этом в различных центрах оцениваются безопасность и эффективность, по сравнению с группой плацебо.

### **Потенциально сократительные клетки:**

#### **эмбриональные стволовые клетки и клетки костного мозга**

Миогенные стволовые клетки, способные дифференцироваться в кардиомиоциты, можно разделить на две категории: эмбриональные стволовые (ЭС) клетки и стволовые клетки взрослого, находящиеся в костном мозге. ЭС клетки, которые получают из внутреннего клеточного массива эмбриона на стадии бластоцисты, характеризуются способностью к неограниченной и недифференцированной пролиферации. Они также являются плюрипотентными, что обозначает способность дифференцироваться в любой тип соматической клетки взрослого организма. Поэтому эти клетки могут быть идеальным источником для восстановления поврежденного миокарда. ЭС клетки мышцы формируют *in vitro* агрегат, имеющий название *эмбриональные тела*. Обычно в пределах 10 дней от 80 до 100% этих клеток имеют спонтанно сокращающиеся участки, но фракция сокращающихся участков небольшая. Несколько групп сообщили о методах генерирования чистых культур кардиомиоцитов. По данным Klug и соавторов, более 99% очищенных, культивированных и генетически отобранных кардиомиоцитов мышцы формируют стабильные внутрисердечные трансплантаты с нормальной структурой миокарда. После их трансплантации в сердце здоровой мыши выявляется формирование интерполированных дисков и щелевидных соединений (74). Подобно ЭС клеткам мыши, ЭС клетки человека также характеризуются бессмертием, экспрессией специфических факторов транскрипции и поверхностных клеточных молекул, а также способностью к дифференцированию в любой тип клеток. Плюрипотентные стволовые клетки экспрессируют разно-

образные рецепторы для факторов роста. В частности, трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 (ТФР- $\beta$ 1) и активин-А способствуют дифференциации в мезодермальные производные, такие как мышечные клетки. Также можно достичь дифференциации кардиомиоцитов из ЭС клеток человека, а также электрического сопряжения и синхронного сокращения кардиомиоцитов, полученных из стволовых клеток человека, с кардиомиоцитами крысы в совместной культуре. На моделях инфаркта в сердце крысы имплантированные ЭС клетки выживали и дифференцировались в зрелые кардиомиоциты через 6 недель после трансплантации. В результате улучшалась функция сердца. Более того, в недавнем исследовании сообщалось, что это улучшение сохранялось длительное время (32 недели). Несомненно, что эти исследования свидетельствуют о существенных возможностях ЭС клеток для клеточной терапии при сердечной недостаточности. Теоретически ЭС клетки характеризуются как неограниченный источник кардиомиоцитов, даже у человека. Пересаженные ЭС клетки также могут формировать электрическое сопряжение с кардиомиоцитами хозяина и улучшать глобальную функцию сердца. Но, справедливости ради, для клинического применения ЭС клеток у человека все еще остается преодолеть немало серьезных проблем. Во-первых, аллогенное происхождение этих клеток порождает иммунологические проблемы. В таком случае могут потребоваться стратегии, направленные против отторжения, включая иммуносупрессивные препараты. Во-вторых, должны быть оптимизированы эффективность и культуральные условия для дифференциации кардиомиоцитов. В-третьих, «неразборчивость» недифференцированных стволовых клеток, которые могут формировать и другие типы клеток, чем кардиомиоциты, является громадным преимуществом, но также может вызвать туморогенность. И, последнее, но не менее существенное. Как и относительно кардиомиоцитов плода и новорожденного, серьезным препятствием на пути клинического применения могут стать моральные и этические проблемы.

**Стволовые клетки костного мозга (стволовые клетки взрослого).** В последнее время внимание было направлено на клетки костного мозга, или так называемые стволовые клетки, полученные из костного мозга, как на источник для трансплантации клеток при заболеваниях сердца. Как и ЭС клетки, стволовые клетки взрослого имеют способность к неограниченной, недифференцированной пролиферации. Они способны развиваться в различные типы клеток, в том числе кардиомиоциты. Поскольку нет универсально принятой характеристики и определения стволовых клеток и клеток-предшественников, они имеют самые различные названия. Например: «клетки-предшественники костного мозга», «стромальные стволовые клетки», «стромальные клетки костного мозга», «моноклеарные клетки костного мозга» и «мезенхимальные стволовые клетки». В данном обзоре используется термин «стволовые клетки костного мозга» (СККМ), которые являются плюрипотентными и имеют способность дифференцироваться в различные фенотипы. В отличие от ЭС клеток, СККМ выглядят идеальным источником клеток для восстановления сердца. Эти клетки, имеющие высокую пластичность, можно получать от пациентов, избегая этических и моральных вопросов, а также проблем иммунологических реакций. Ангиогенные и миогенные эффекты после трансплантации СККМ все еще остаются неопределенными. Однако большинство экспериментальных исследований на моделях острых и хронических инфарктов миокарда и даже в ишемизированном сердце показали, что происходит дифференциация в кардиомиоциты с улучшением глобальной функции сердца. В нескольких исследованиях выявлена индукция дифференциации СККМ в кардиомиоциты при лечении 5-азацитидином. Проводятся также исследования дополнительных индуцирующих факторов для дифференциации.

В отличие от клинических исследований трансплантации скелетных миоцитов, в этих исследованиях не сообщалось о появлении у пациентов желудочковой аритмии, включая устойчивую желудочковую тахикардию. Но следует отметить, что патологические состояния и типы использованных клеток в этих клинических исследованиях варьируют, и нужны продолжительные наблюдения в динамике. Кроме того, перед клиническим применением при лечении сердечной недостаточности нужно ответить на такие вопросы: (1) какой компонент клеток костного мозга, а именно, стромальные клетки и/или гематопоэтические предшественники подходят как источник клеток для кардиомиоцитов; (2) как увеличить популяцию клеток костного мозга, не влияя на их пластичность. По данным Jackson и соавторов, процент кардиомиоцитов, полученных из донорских стволовых клеток, составляет 0,02%. Очевидно, этого недостаточно для улучшения функции поврежденного сердца (75). Полученные данные соответствуют недавним сообщениям, что основной эффект трансплантации клеток костного мозга для улучшения региональной функции сердца — ангиогенез, достигаемый посредством паракринного действия клеток костного мозга, а не непосредственное влияние на сократимость. Вероятно, паракринные эффекты являются триггерами дифференциации стволовых клеток взрослого в кардиомиоциты, стимулируют миоциты хозяина повторно войти в клеточный цикл и индуцируют кардиомиогенную линию клеток костного мозга или циркулирующих клеток-предшественников к вхождению в поврежденные зоны миокарда. Даже учитывая все сказанное, увеличение количества СККМ будет иметь жизненно важное значение для непосредственного улучшения функции сердца.

### **Системы доставки при проведении клеточной терапии сердечной недостаточности**

Теоретически фундаментальные основы систем доставки к целевым сердечно-сосудистым тканям не отличаются при использовании методов генной терапии и клеточной терапии. Опубликованы сведения о различных методах доставки, применявшихся в экспериментальных и клинических исследованиях генной и клеточной терапии заболеваний сердца. Эти методы физиологически можно отнести к двум основным категориям: инъекция с использованием коронарного русла, включая внутрикоронарную инъекцию и ретроградную инъекцию через коронарный синус, или непосредственная инъекция, включая эпикардиальный и эндокардиальный подход. Каждый метод доставки можно применить к интервенционному и менее инвазивному или обычному хирургическому подходу. Независимо от того, доставляемым ли материалом являются гены или клетки, функциональная эффективность в лечении заболевания сердца будет зависеть от того, насколько эффективно этот материал обоснуется в целевой ткани и как он будет функционировать в ожидаемом направлении. Кроме того, все системы доставки имеют одинаковый функциональный риск, а именно, нежелательные эффекты на нецелевые органы. Поэтому чрезвычайно большое значение имеет получение в клинических исследованиях данных о биораспределении. Характеристика биораспределения и экскреции введенного материала важны для безопасного проведения клинических исследований.

### **ВЫЖИВАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ДОСТАВКЕ КЛЕТОК**

При применении методов клеточной терапии в экспериментальных исследованиях нет существенных отличий способов доставки материала. До настоящего вре-

мени в клинических исследованиях доставка скелетных миобластов проводилась с помощью множественных непосредственных инъекций при эпикардиальном подходе и использовании непосредственной визуализации. В то же время, для трансплантации СКМ использовались множественные непосредственные инъекции через эпикардиальный подход, обычные катетеры для коронарной транслюминальной ангиопластики, а также эндовентрикулярные инъекции при использовании инъекционного катетера NOGA myostar. Не удивительно, что клинические процедуры доставки становятся все менее инвазивными. Однако независимо от метода доставки клеток, основным препятствием все же остается отсутствие достаточной функциональной эффективности. Очевидно, обоснование в миокарде инъекцированных клеток происходит легче, чем векторов при доставке генов в миокард. Инъекцированные клетки, которые биологически больше вирусов, способны проникать через эндотелиальные барьеры. Поэтому при низкой функциональной эффективности основной причиной может быть низкий показатель выживания клеток. Теоретически на выживание пересаженных клеток могут влиять физические и биологические факторы. Первые могут включать потерю клеток при выполнении инъекции по причине технических ошибок, а также гибель клеток вследствие инъекции под высоким давлением. Кроме того, на выживание пересаженных клеток может влиять вымывание их коронарным кровотоком и сила сокращений сердца в области инъекции. С другой стороны, важную роль играют биологические факторы: воспалительная реакция, гипоксия в месте введения клеток и апоптоз. В исследованиях имелись некоторые расхождения относительно основных предикторов выживания пересаженных клеток. Опубликовано несколько количественных исследований после клеточной терапии, в большинстве которых использовались кардиомиоциты новорожденного. По данным Zhang и соавторов, показатели выживания были ниже на 53% в грануляционной ткани и на 86% в нормальном миокарде в конце первого дня. В течение первой недели были потеряны 90% клеток, причем половина клеток гибли в первые 24 часа (76). Эти данные напоминают другое исследование, проведенное Murray и соавторами, в котором показатель выживания клеток составил 32% в конце первого дня после трансплантации и быстро снижился до 1–10% на седьмой день (77). Помимо этого, в данном исследовании при проведении электронной микроскопии погибших пересаженных клеток обнаруживали необратимое ишемическое повреждение и апоптоз. Кроме того, наблюдалось увеличение фракции погибших клеток при росте их общего количества. Следовательно, ишемия может играть основную роль в гибели клеток. Другим возможным фактором остается острое воспаление в миокарде хозяина. В то же время, в некоторых исследованиях жизнеспособность пересаженных клеток в инфарцированном миокарде сохранялась через 6–7 месяцев после трансплантации кардиомиоцитов плода и новорожденного. Выживание этих клеток на моделях инфаркта в сердце крысы составляло 60%. Данные исследования свидетельствуют в пользу того, что в основном на судьбу пересаженных клеток оказывают влияние физические факторы. Этим можно объяснить, почему пересаженные клетки на модели инфаркта демонстрируют лучшие показатели выживания (60% через 6 месяцев после трансплантации) по сравнению с моделями неинфарцированного миокарда. Кроме того, при имплантации скелетных миобластов увеличение количества инъекцированных клеток коррелировало с улучшением функции сердца.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический опыт применения клеточных и генных методов терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях ограничен. Однако имеющиеся данные подчеркивают важность проведения рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований для оценки эффективности новых методов лечения. Сейчас проводятся более крупные исследования этого типа, и их результаты ожидаются с нетерпением. Между тем, значительный объем доклинических данных, вероятно, будет расширяться и далее. При этом будут улучшаться наши знания молекулярных основ сердечно-сосудистых заболеваний. Важно то, что накопление этих данных обеспечивает научную основу, на которой может базироваться оценка новых генных методов лечения у человека. Относительно технологии переноса генов, недавно были выявлены серьезные побочные реакции у молодых лиц, и эти реакции объясняются примененным вектором. В результате этого, новые усилия направлены на улучшение биобезопасности векторов. Будем надеяться, что эти новые усилия приведут к модификации векторов и повысят также эффективность переноса генов. На протяжении последнего десятилетия достигнут существенный прогресс в общепринятых методах лечения, а именно в областях фармакотерапии, сосудистых вмешательств, хирургии и имплантируемых приборов. Скромный успех генных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний в основном достигнут за счет заполнения терапевтических ниш, в которых отсутствуют эффективные методы лечения. Успех в будущем будет определяться либо повышением эффективности стандартных методов лечения, либо разработкой эффективных генных методов лечения в других направлениях.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Эта работа частично была поддержана грантами от NIH (HL-069842 д-ру del Monte, HL-057623 и HL-071763 д-ру Hajjar). Доктор Hajjar имеет стипендию Paul Beeson от Американской федерации исследования старения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nishikawa M, Huang L. Nonviral vectors in the new millennium: delivery barriers in gene transfer. *Hum Gene Ther* 2001; 12:861-870.
- Kay MA, Glorioso JC, Naidini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nat Med* 2001;7:33-40.
- Feigler PL. Nonviral strategies for gene therapy. *Sci Am* 1997;276:102-106.
- Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature* 2002;415:234-239.
- Wahlström J, Morgan RA, Semlitzki Forest virus vectors for gene transfer. *Methods Mol Med* 2003;76:493-502.
- Guzman RJ, Hirschowitz EA, Brody SL, et al. In vivo suppression of injury-induced vascular smooth muscle cell accumulation using adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10,732-10,736.
- Barr E, Carroll J, Kalynych AM, et al. Efficient catheter-mediated gene transfer into the heart using replication-defective adenovirus. *Gene Ther* 1994;1:51-58.
- Communal C, Huq F, Lebeche D, et al. Decreased efficiency of adenovirus-mediated gene transfer in aging cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1170-1175.
- Hajjar RJ, Schmidt U, Matsui T, et al. Modulation of ventricular function through gene transfer in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5251-5256.
- Shohet RV, Chen S, Zhou YT, et al. Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium. *Circulation* 2000;101:2554-2556.
- Beeri R, Guerrero JL, Supple G, et al. New efficient catheter-based system for myocardial gene delivery. *Circulation* 2002;106:1756-1759.
- Donahue JK, Kikkawa K, Johns DC, et al. Ultrarapid, highly efficient viral gene transfer to the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4664-4668.
- Lemarchand P, Jones M, Yamada I, Crystal RG. In vivo gene transfer and expression in normal uninjured blood vessels using replication-deficient recombinant adenovirus vectors. *Circ Res* 1993;72:1132-1138.
- Monahan PE, Samulski RJ. AAV vectors: is clinical success on the horizon? *Gene Ther* 2000;7:24-30.
- Xiao X, U J, Samulski RJ. Production of high-titer recombinant adeno-associated virus vectors in the absence of helper adenovirus. *J Virol* 1998;72:2224-2232.
- Hildinger M, Auricchio A, Gao G, et al. Hybrid vectors based on adeno-associated virus serotypes 2 and 5 for muscle-directed gene transfer. *J Virol* 2001;75:6199-6203.
- Chao H, Mao L, Bruce AT, Walsh CE. Sustained expression of human factor VIII in mice using a parvovirus-based vector. *Blood* 2000;95:1594-1599.
- Rutledge EA, Halbart CL, Russell DW. Infectious clones and vectors derived from adeno-associated virus (AAV) serotypes other than AAV type 2. *J Virol* 1998;72:309-319.
- Hoshilima M, Ikeda Y, Iwanaga Y, et al. Chronic suppression of heart failure progression by a pseudophosphorylated mutant of phospholamban via in vivo cardiac rAAV gene delivery. *Nat Med* 2002;8:864-871.
- Richter M, Iwata A, Nyhuis J, et al. Adeno-associated virus vector transduction of vascular smooth muscle cells in vivo. *Physiol Genomics* 2000;2:117-127.
- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease [see comment]. *Science* 2000;288:669-672.
- Nabel EG, Barry J, Rocco MB, et al. Effects of dosing intervals on the development of tolerance to high dose transdermal nitroglycerin [see comment]. *Am J Cardiol* 1989;63:663-669.
- Hacein-Bey-Abina S, de Saint Basile G, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. *Methods Mol Biol* 2003;215:247-259.
- Trono D. Lentiviral vectors: turning a deadly foe into a therapeutic agent. *Gene Ther* 2000;7:20-23.
- Galim F, Verma IM. Opportunities for the use of lentiviral vectors in human gene therapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;261:245-254.
- Agha-Mohammadi S, Lotze MT. Regulatable systems: applications in gene therapy and replicating viruses. *J Clin Invest* 2000;105:1177-1183.
- Agha-Mohammadi S, Lotze MT. Immunomodulation of cancer: potential use of selectively replicating agents. *J Clin Invest* 2000;105:1173-1176.
- Rosenberg SA, Blaese RM, Brenner MK, et al. Human gene marker/therapy clinical protocols. *Hum Gene Ther* 2000;11:919-979.
- Feldman LJ, Pastore CJ, Aubailly N, et al. Improved efficiency of arterial gene transfer by use of polyoxamer 407 as a vehicle for adenoviral vectors. *Gene Ther* 1997;4:189-198.
- Feldman LJ, Steg G. Optimal techniques for arterial gene transfer. *Cardiovasc Res* 1997;35:391-404.
- Donahue JK, Heldman AW, Fraser H, et al. Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer. *Nat Med* 2000;6:1395-1398.
- Koransky ML, Robbins RC, Blau HM. VEGF gene delivery for treatment of ischemic cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:108-114.
- Edelberg J, Huang DT, Josephson ME, Rosenberg RD. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy. *Heart (Brit Cardiol Soc)* 2001;86:559-562.
- Losordo DW, Kawamoto A. Biological revascularization and the interventional molecular cardiologist: bypass for the next generation [comment]. *Circulation* 2002;106:3002-3005.
- Isner JM, Vale PR, Symes JF, Losordo DW. Assessment of risks associated with cardiovascular gene therapy in human subjects. *Circ Res* 2001;89:389-400.
- Bookstegers P, von Degenfeld G, Giehl W, et al. Myocardial gene transfer by selective pressure-regulated retroinfection of coronary veins. *Gene Ther* 2000;7:232-240.
- Kupatt C, Wchels R, Deiss M, et al. Retroinfection of NF-kappaB decoy oligonucleotide extends cardioprotection achieved by CD18 inhibition in a preclinical study of myocardial ischemia and retroinfection in pigs. *Gene Ther* 2002;9:518-526.
- Guzman RJ, Lemarchand P, Crystal RG, et al. Efficient gene transfer into myocardium by direct injection of adeno-virus vectors. *Circ Res* 1993;73:1202-1207.
- Fromes Y, Salmon A, Wang X, et al. Gene delivery to the myocardium by intrapericardial injection. *Gene Ther* 1999;6:683-688.
- Christensen G, Minamimatsu S, Gruber PJ, et al. High efficiency, long term cardiac expression of foreign genes in living mouse embryos and neonates. *Circulation* 2000;101:178-184.
- Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, Rosenzweig A. Prospects for gene therapy for heart failure. *Gene Ther* 2000;8:616-621.
- Hajjar RJ. The promise of gene therapy as a therapeutic modality in heart failure. *Journal Medical Libanais-Lebanese Med J* 2000;48:86-88.
- del Monte F, Williams E, Lebeche D, et al. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 2001;104:1424-1429.
- Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998;352 Suppl 1:S18-S14.
- Shah AS, White DC, Emami S, et al. In vivo ventricular gene delivery of a beta-adrenergic receptor kinase inhibitor to the failing heart reverses cardiac dysfunction. *Circulation* 2001;103:1311-1316.
- Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:887-905.
- del Monte F, Harding SE, Schmidt U, et al. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 1999;100:2308-2311.
- del Monte F, Harding SE, Dec GW, et al. Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation* 2002;105:904-907.

49. Morishita R, Aoki M, Nakamura S, et al. Potential role of a novel vascular modulator, hepatocyte growth factor (HGF), in cardiovascular disease: characterization and regulation of local HGF system. *J Atheroscler Thromb* 1997;4:12-19.
50. Hirota H, Chen J, Betz UA, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999;97:189-198.
51. Hirota J, Furuichi T, Mikoshiba K, Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 is a substrate for caspase-3 and is cleaved during apoptosis in a caspase-3-dependent manner. *J Biol Chem* 1999;274:34,433-34,437.
52. Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts [see comment]. *Nat Med* 2003;9:1195-1201.
53. Nabel EG. Stem cells combined with gene transfer for therapeutic vasculogenesis: magic bullets? [comment]. *Circulation* 2002;105:672-674.
54. Lee LY, Patel SR, Hackett NR, et al. Focal angiogen therapy using intramyocardial delivery of an adenovirus vector coding for vascular endothelial growth factor 121. *Ann Thorac Surg* 2000;69:14-23; discussion 23-24.
55. Harvey BG, Maroni J, O'Donoghue KA, et al. Safety of local delivery of low- and intermediate-dose adenovirus gene transfer vectors to individuals with a spectrum of morbid conditions. *Hum Gene Ther* 2002;13:15-63.
56. Alilavadi M, Lee JM, Lee S, et al. Adenovirus vector-mediated transfer of the vascular endothelial growth factor cDNA to healing abdominal fascia enhances vascularity and bursting strength in mice with normal and impaired wound healing. *Surgery* 2002;131:219-227.
57. Leotta E, Patejunas G, Murphy G, et al. Gene therapy with adenovirus-mediated myocardial transfer of vascular endothelial growth factor 121 improves cardiac performance in a pacing model of congestive heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1101-1113.
58. Isner JM. Vascular endothelial growth factor: gene therapy and therapeutic angiogenesis. *Am J Cardiol* 1998;82:635-645.
59. Baumgartner I, Isner JM. Stimulation of peripheral angiogenesis by vascular endothelial growth factor (VEGF). *Vasa* 1998;27:201-206.
60. Makinen K, Manninen H, Hedman M, et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol Ther. J Am Soc Gene Ther* 2002;6:127-133.
61. Manninen H, Makinen K. Gene therapy techniques for peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:98-108.
62. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415:213-218.
63. Ennis IL, Li RA, Murphy AM, et al. Dual gene therapy with SERCA1 and Kir2.1 abbreviates excitation without suppressing contractility. *J Clin Invest* 2002;109:393-400.
64. Mazhari R, Nuss HB, Armondas AA, et al. Ectopic expression of KCNE3 accelerates cardiac repolarization and abbreviates the QT interval. *J Clin Invest* 2002;109:1083-1090.
65. Marban E, Nuss HB, Donahue JK. Gene therapy for cardiac arrhythmias. Cold Spring Harbor Sympos Quant Biol 2002;67:527-531.
66. Miazek J, Marban E, Nuss HB. Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature* 2002;419:132-133.
67. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-1757.
68. Murry CE, Kay MA, Bartosek T, et al. Muscle differentiation during repair of myocardial necrosis in rats via gene transfer with MyoD. *J Clin Invest* 1995;98:2209-2217.
69. Koh GY, Soonpaa MH, Klug MG, et al. Stable fetal cardiomyocyte grafts in the hearts of dystrophic mice and dogs. *J Clin Invest* 1995;96:2034-2042.
70. Reinecke H, Zhang M, Bartosek T, et al. Survival, integration, and differentiation of cardiomyocyte grafts: a study in normal and injured rat hearts. *Circulation* 1999;100:193-202.
71. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, et al. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 2000;149:731-740.
72. Leobon B, Garcin J, Menasche P, et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7808-7811.
73. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-280.
74. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996;98:216-224.
75. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-1402.
76. Zhang M, Mehlhoff D, Poppa V, et al. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:907-921.
77. Murry CE, Whinney ML, Reinecke H. Muscle cell grafting for the treatment and prevention of heart failure. *J Card Fail* 2002;8(6 Suppl):S532-S541.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Hacein-Bey-Abina S, de Saint-Basile G, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. *Methods Mol Biol* 2003;215:247-259.
- Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, Rosenzweig A. Prospects for gene therapy for heart failure. *Circ Res* 2000;86:616-621.
- Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature* 2002;415:234-239.
- Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nat Med* 2001;7:33-40.
- Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415:213-218.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ААВ	— аденоассоциированный вирусный
АВ	— атриовентрикулярный
АЦ	— аденилатциклаза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЛМВМol	— вирус лейкемии мышей вида Moloney
ГМК	— гладкомышечные клетки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЗПА	— заболевание периферических артерий
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
РВК	— реактивные виды кислорода
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СПР	— саркоплазматический ретикулум
СККМ	— стволовые клетки костного мозга
ТФР- $\beta_1$	— трансформирующий фактор роста $\beta_1$
ФРГ	— фактор роста гепатоцитов
ЭС	— эмбриональные стволовые
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦЗК	— циклинзависимые киназы
$\beta$ -АР	— $\beta$ -адренорецептор
NF- $\kappa$ B	— нуклеарный фактор $\kappa$ B
SERCA	— саркоплазматическая эндоретикулярная Са-АТФаза
TGF- $\beta$	— фактор роста опухолей- $\beta$
VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста

*Michael Miller, MD***ВВЕДЕНИЕ**

С момента первого издания этой книги был проведен пересмотр рекомендаций по лечению гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии и сахарного диабета. В результате усилилось внимание к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Как недавно было отмечено в Национальных рекомендациях, для каждого из этих факторов наблюдается тенденция в направлении «чем ниже, тем лучше». Однако на протяжении последних нескольких лет мы стали свидетелями появления диагностических биомаркеров атеросклероза. Среди них — С-реактивный белок (СРБ) и неинвазивные показатели атеросклероза, такие как толщина комплекса интима-медия сонной артерии и кальцификация коронарных артерий. И, наоборот, для методов лечения, ранее считавшихся важными для снижения риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) (таких как антиоксидантные витамины и гормональная заместительная терапия), не было показано положительного влияния. Поскольку наше понимание методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний продолжает развиваться, цель этого раздела — определить наиболее важные достижения в этой относительно новой области, акцентируясь на результатах клинических исследований с оценкой влияния на первичные и вторичные сердечно-сосудистые события.

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВЫСОКОГО  
РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

В 2001 году группа Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP) опубликовала стратегию идентификации лиц с высоким риском, имеющих эквиваленты риска ИБС. Она основана на наличии заболевания сосудов, сахарного диабета или высокой Фремингемской оценки риска в баллах (1). Хотя Фремингемская оценка риска в этом отношении полезна, имеются, по крайней мере, две группы пациентов с высоким риском, которые сегодня не классифицируются как эквивалент риска ИБС. К ним относятся пациенты с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин) и метаболическим синдромом. Национальный фонд почки определил целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) у пациентов с почечной недостаточностью менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), независимо от других факторов риска ИБС (<http://www/kidney.org/professionals/doqi/kdoqi/toc/htm>). Кроме этого, данные недавних исследований по оценке метаболического синдрома (табл. 1) свидетельствуют о существенном увеличении уровня смертности от всех причин, связанном с наличием этого синдрома (рис. 1) (2). Второй недостаток нынешних

рекомендаций связан с тем, что они не учитывают других факторов, не рассматриваемых при Фремингемской оценке риска в баллах (например, семейного анамнеза преждевременного возникновения ИБС). Несмотря на указанные моменты, около 75% случаев ИБС можно объяснить традиционными факторами риска, учитываемыми при расчете Фремингемской оценки риска (3). Таким образом, интенсивное лечение и далее должно быть направлено на снижение уровней Х-ЛПНП, артериального давления и повышенных уровней глюкозы крови.

### **Х-ЛПНП: НАСКОЛЬКО ИНТЕНСИВНО НУЖНО СНИЖАТЬ?**

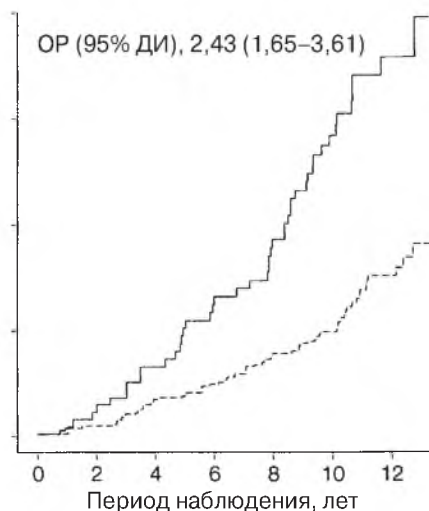
Если не учитывать моногенные нарушения, приводящие к врожденным нарушениям метаболизма липопротеинов, уровни общего холестерина (ОХ) и Х-ЛПНП при рождении составляют соответственно 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) и 30 мг/дл (0,8 ммоль/л). Эти уровни практически удваиваются в возрасте от 6 до 12 месяцев (4), обеспечивая основание для «физиологических» уровней ОХ и Х-ЛПНП, которые ожидаются в течение жизни человека. Действительно, было четко установлено, что риск возникновения ИБС начинает повышаться, когда уровни ОХ превышают 150 мг/дл (3,9 ммоль/л), и что в популяциях с самым низким риском возникновения ИБС поддерживаются физиологические уровни липидов (холестерин нелипопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП) <100 мг/дл или <2,6 ммоль/л). В ранних клинических исследованиях внимание было направлено на доказательство холестериновой гипотезы, согласно которой снижение уровней ОХ и Х-ЛПНП позволяет снизить частоту коронарных событий. Однако на протяжении последних нескольких лет цель исследований сместилась на определение того, насколько низко можно безопасно и эффективно снижать уровень Х-ЛПНП. Недавно полученные данные позволяют предположить, что даже определенные в настоящее время приемлемые целевые уровни Х-ЛПНП при ИБС или эквивалентах риска ИБС (например 100 мг/дл [2,6 ммоль/л] или меньше) все же могут быть слишком высокими. Эта гипотеза проверялась в исследованиях REVERSAL и PROVE-IT (5, 6). В этих исследованиях уровень Х-ЛПНП был снижен либо до целевого уровня в соответствии с NCEP (приблизительно 100 мг/дл [2,6 ммоль/л]) либо еще ниже (60–80 мг/дл [1,6–2,0 ммоль/л]). В исследовании REVERSAL показано приостановление прогрессирования атеросклероза в группе пациентов, получавших интенсивное лечение (80 мг/день аторвастатина), по сравнению с группой пациентов, получавших общепринятое лечение (40 мг/день правастатина); прогрессирование атеросклероза оценивалось с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУИ). В исследовании PROVE-IT при сравнении групп лечения аторвастатином и правастатином ( $n = 4162$ ) выявили снижение на 16% количества фатальных осложнений ИБС или других серьезных сердечно-сосудистых событий ( $p = 0,005$ ) (рис. 2). Подходят к завершению два более масштабных исследования с оценкой влияния на клинические конечные точки, TNT и SEARCH, которые, как ожидается, позволят сделать окончательный вывод, оправданы ли более низкие целевые уровни Х-ЛПНП. Наряду с доказательствами того, что пациенты с гипертензией (у многих из которых не было эквивалентов риска ИБС) получают пользу от снижения Х-ЛПНП ниже уровня 2,6 ммоль/л (результаты исследования ASCOT), эти данные позволяют сделать вывод, что целевые уровни могут быть еще больше снижены при различных определенных рисках (7). Например, в таблице 2 представлены целевые уровни Х-ЛПНП и холестерина не-ЛПВП, определенные в действующих рекомендациях NCEP, а также потенциальные изменения в следующем пересмотре этих рекомендаций, которые будут возможны после получения результатов продолжающихся исследований.

Таблица 1

**Критерии, определяющие метаболический синдром (три или более)**

1. Увеличенная окружность талии (мужчины >100 см, женщины >88 см)
2. Повышенный уровень триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л)
3. Низкий уровень Х-ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин, <1,3 ммоль/л у женщин)
4. Повышенное артериальное давление ( $\geq 130/85$  мм рт. ст.)
5. Повышенный уровень глюкозы крови ( $\geq 6,1$  ммоль/л)

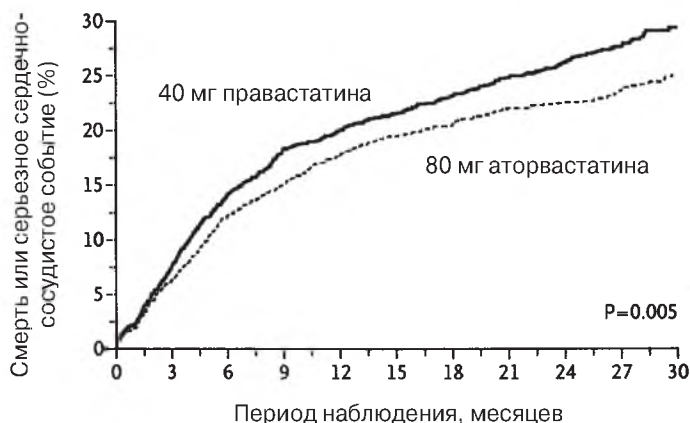
Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.



**Рис. 1.** Некорригированные кривые риска Каплана-Мейера. У мужчин с метаболическим синдромом, в отличие от мужчин без этого состояния, кривые риска основывались на факторном анализе (если фактор метаболического синдрома находился в наивысшей четверти распределения, то считалось, что метаболический синдром есть в наличии). Медиана периода наблюдения (диапазон) для выживших составляла 11,6 (9,1–13,7) года. Относительные риски определялись с помощью скорректированного по возрасту метода регрессивного анализа пропорциональных рисков Кокса. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал. (Из источника 2. Copyright 2002 American Medical Association.)

**Х-ЛПВП: ФОРМИРУЮЩАЯСЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Хотя не вызывает сомнения обратная корреляция между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) и частотой возникновения ИБС, и риск ИБС при низких уровнях Х-ЛПВП повышается даже на фоне «нормального» уровня Х-ЛПВП, группа NCEP определила Х-ЛПВП как третичную терапевтическую цель. Это обусловлено относительно небольшим количеством данных, свидетельствующих о независимом влиянии повышения уровня Х-ЛПВП на снижение частоты коронарных событий. Однако возможны изменения ввиду недавно полученных данных и появления новых препаратов, повышающих уровень Х-ЛПВП. В исследовании HATS ( $n = 160$ ) комбинация ниацина (2–4 г/день) и симвастатина (10–20 мг/день), вызвавшая повышение уровня Х-ЛПВП на 30% и снижение уровня Х-ЛПВП на 35%, обеспечила замедление прогрессирования атеросклероза (оцененного с помощью ангиографии) и снижение частоты коронарных событий более чем на 70% (8). В более позднем исследовании внутривенные инъекции АпоА-I-миметика на протяжении пяти недель обеспечили уменьшение объема атеромы (оцененного с помощью ВСУИ) на 4% (рис. 3). Это свидетельствовало в пользу концепции, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП) являются первичным медиатором обратного транспорта холестерина, а также о том, что регресс коронарного атеросклероза может отражать эффективность данного процесса (9). Таким образом, если продолжающиеся в настоящее время клинические исследования покажут, что повышение уровня Х-ЛПВП (например, вследствие ингибирования транспортного протеина эфира холестерина [СЕТР]) трансформируется в снижение частоты коронарных событий, вполне вероятно, что группа NCEP внесет коррективы в свои рекомендации и определит повышение Х-ЛПВП как дополнительную первичную или вторичную цель лечения.



Число лиц с риском	2063	1688	1536	1423	810	138
Правастатин						
Аторвастатин	2099	1736	1591	1485	842	133

**Рис. 2.** Оценка частоты первичной конечной точки смерти от любой причины или серьезного сердечно-сосудистого события по методу Каплана-Мейера. (Из источника 6. Copyright 2004 Massachusetts Medical Society.)

**Таблица 2**

**Настоящие рекомендации NCEP и предложенный пересмотр этих рекомендаций**

Категория риска	Нынешние рекомендации		Предложенный пересмотр	
	Целевой уровень Х-ЛПНП (ммоль/л)	Холестерин не-ЛПВП	Целевой уровень Х-ЛПНП (ммоль/л)	Холестерин не-ЛПВП
ИБС и эквиваленты риска ИБС <sup>a</sup>	<2,6	<3,4	<1,8 <sup>b</sup>	<2,6
Множественные факторы риска ИБС (2+)	<3,4	<4,1	<2,6 <sup>c</sup>	<3,4
0–1 фактор риска	<4,1	<4,9	<3,4	<4,1

<sup>a</sup> В будущий пересмотр может быть включена почечная недостаточность (снижение СКФ на 50% или более).

<sup>b</sup> Базируется на данных исследований REVERSAL и PROVE-IT. Ожидаются результаты исследований TNT и SEARCH.

<sup>c</sup> Базируется на данных исследования ASCOT.

Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

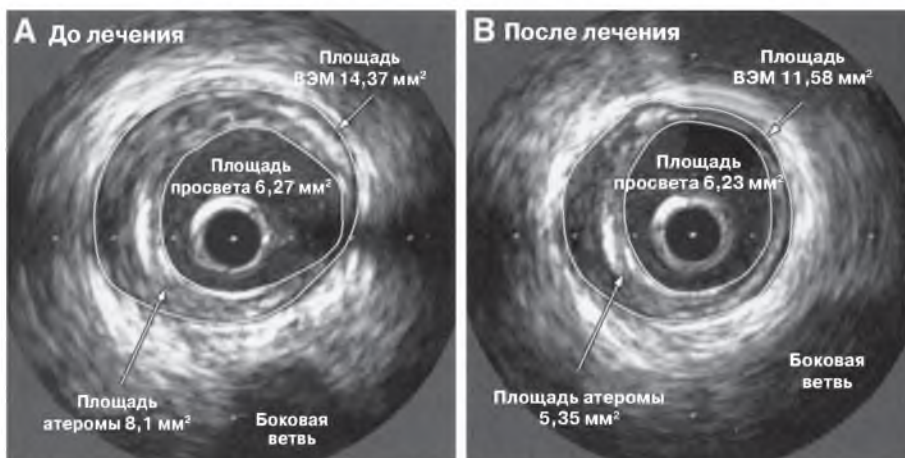
## НЕЛИПИДНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Нелипидные биомаркеры являются потенциально важными факторами, способствующими повышению частоты коронарных событий. Однако в настоящее время имеется ограниченное количество доказательств того, что снижение этих параметров приносит дополнительную пользу, кроме той, которая достигается гигиеническими или фармакотерапевтическими методами, направленными на улучшение профиля липидов, снижение артериального давления или контроль уровня глюкозы. Наиболее широко изученными из этих атерогенных маркеров являются гомоцистеин и СРБ. При оценке риска возникновения ИБС изучались и заслуживают внимания такие личностные факторы, как ментальный стресс и депрессия.

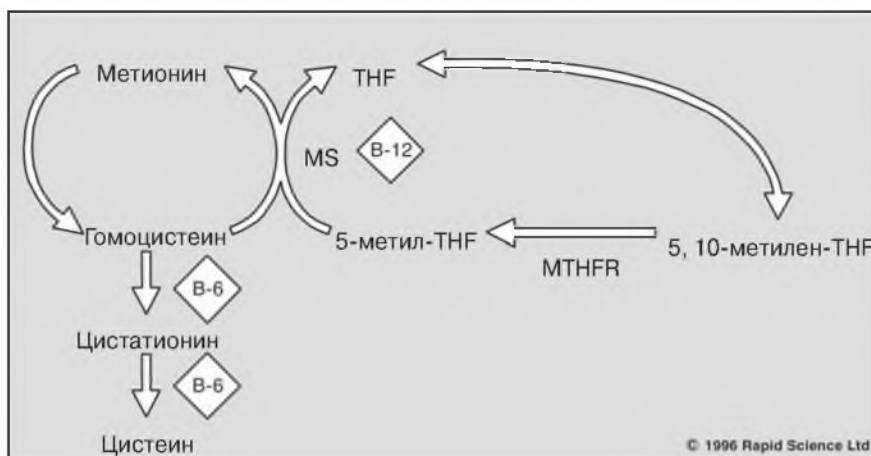
### Гомоцистеин

Метаболизм гомоцистеина начинается с его предшественника — незаменимой аминокислоты метионина. Метионин конвертируется в гомоцистеин после промежу-



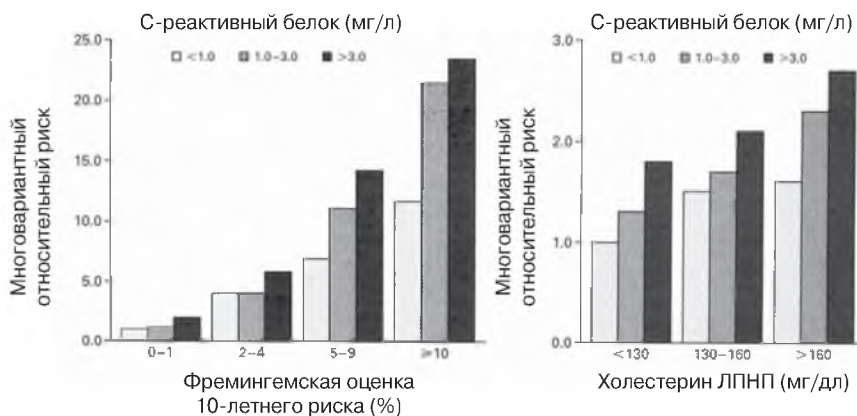


**Рис. 3.** Пример регресса атеромы у пациента, получавшего высокую дозу субстанции ETC-216. ВЭМ — внешняя эластическая мембрана. (Из источника 9. Copyright 2003 American Medical Association.)



**Рис. 4.** Упрощенная схема метаболизма гомоцистеина с акцентом на реметилирование. MS — метионинсинтаза; MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; THF — тетрагидрофолат. (Из источника 63. Copyright 1988 Lippincott Williams & Wilkins.)

точного метаболизма в S-аденозилметионин и S-аденозилгомоцистеин. Цистатион-β-синтаза запускает серию реакций, в результате которых гомоцистеин превращается в цистеин; витамин B<sub>6</sub> служит в роли кофактора этих реакций. Как альтернатива может происходить реметилирование гомоцистеина путем замены метиловой группы из 5-метилтетрагидрофолата. Эта реакция катализируется метионинсинтазой с витамином B<sub>12</sub> в роли кофактора либо путем замены метиловой группы бетаином (рис. 4). Излишек гомоцистеина может появляться вследствие нарушений в генах, кодирующих цистатион-β-синтазу или 5,10-метилтетрагидрофолатредуктазу. Дефицит цистатион-β-синтазы является аутосомно-рецессивным нарушением, характеризующимся патологией соединительной ткани, включая деформации скелетной системы и фиксирующих глаза связок. Это может быть следствием индуцированных гомоцистеином изменений перекрестных связей матричных протеинов (например



**Рис. 5.** Многовариантные скорректированные относительные риски возникновения сердечно-сосудистого заболевания в зависимости от уровней С-реактивного белка и Фремингемской оценки риска в течение 10 лет (определялся в соответствии с Национальной образовательной программой по холестерину), а также в зависимости от уровней С-реактивного белка и уровней холестерина ЛПНП. Чтобы превратить величины холестерина ЛПНП в ммоль/л, нужно умножить на 0,02586. ЛПНП — липопротеины низкой плотности. (Из источника 14. Copyright 2002 Massachusetts Medical Society.)

коллагена, фибриллина); клинически данный синдром напоминает синдром Марфана. Однако, в отличие от синдрома Марфана, не имеется ни подвижности суставов, ни увеличения корня аорты, ни пролапса митрального клапана. Частой причиной смерти является тромбоэмболия легочной артерии. Это осложнение может возникать у 50% нелеченых пациентов до достижения ими возраста 30 лет. Несмотря на генотипическую гетерогенность между североамериканской и европейской популяцией, распространенный полиморфизм в гене MTHFR (677C → T) ассоциируется с увеличением вероятности возникновения ИБС на 16% (10).

Приобретенные причины повышенного уровня гомоцистеина включают системные заболевания. Среди них — почечная недостаточность (сниженный катаболизм гомоцистеина), псориаз, острая лимфобластная лейкемия (повышенное разрушение клеток и их обмен) и гипотиреоз. У реципиентов трансплантированных органов также имеются повышенные уровни гомоцистеина вследствие ингибирования циклоsporином реметилирования, индуцированного фолатами. Фармацевтические препараты, влияющие на уровни гомоцистеина, включают средства, влияющие на процесс индуцированного фолатами реметилирования (например метотрексат, антиконвульсанты) или абсорбции фолатов (секвестранты желчных кислот), а также субстанции, блокирующие метионинсинтазу (оксид азота) или повышающие SAM (ниацин). Риск коронарных событий повышается при уровне гомоцистеина более 10 мкмоль/л. Считается, что гомоцистеин оказывает непосредственное повреждающее действие на эндотелий, способствуя модификации ЛПНП (11). Однако, хотя на основании данных наблюдательных исследований высказывалось предположение, что прием фолатов, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> снижает частоту развития инсульта (12), по крайней мере, одно недавнее рандомизированное исследование не смогло выявить клиническую пользу у пациентов, переживших инсульт (13).

### С-реактивный белок

СРБ является предиктором возникновения ИБС, независимо от уровня Х-ЛПНП. Этот параметр привлек повышенное внимание при оценке риска возникновения

ИБС. При использовании высокочувствительных тестов были определены три категории риска: низкий (<1 мг/дл), промежуточный (1–3 мг/дл) и высокий (>3 мг/дл), причем последний повышает 10-летнюю Фремингемскую оценку риска в баллах до уровня эквивалента риска ИБС (14) (рис. 5).

Однако в недавнем позиционном заявлении АНА широкий скрининг СРБ не был рекомендован. Частично это связано с отсутствием доказательств независимого положительного влияния снижения СРБ на частоту коронарных событий (15). СРБ синтезируется в печени в ответ на повышение регуляции периферических цитокинов, включая интерлейкин-6, вырабатываемый адипоцитами. Таким образом, повышение уровня СРБ тесно коррелирует с индексом массы тела, ожирением (16) и другими параметрами метаболического синдрома. Методы лечения, снижающие уровни СРБ, включают снижение массы тела (например, с помощью диеты и физической нагрузки) и применение медикаментов, таких как липидснижающие препараты (статины, ниацин), аспирин (325 мг/день) и тиазолидинеидоны. То, насколько снижение повышенных уровней СРБ у пациентов с нормолипидемией влияет на частоту первичных коронарных событий, является предметом клинического исследования (JUPITER); положительные результаты этого исследования, возможно, помогут в будущем обосновать необходимость скрининга СРБ у пациентов с промежуточным риском.

### **Ментальный стресс**

Парадигма того, как острый ментальный стресс может приводить к коронарным событиям, представлена на рисунке 6. У пациентов, которых просили выполнять в уме арифметические задачи, наблюдалась парадоксальная вазоконстрикторная реакция на внутрикоронарное введение ацетилхолина (17). Кроме указанных признаков, в других исследованиях в ответ на ментальный стресс были показаны сегментарные нарушения сократимости стенки левого желудочка, транзиторное снижение систолической функции левого желудочка и немая ишемия миокарда (18). Позже было показано, что вероятность возникновения немой ишемии миокарда в периоды сильных положительных эмоций (например счастья) ниже, чем в периоды отрицательных эмоций, таких как напряжение, фрустрация и печаль.

### **Депрессия**

До 20% пациентов, переживших инфаркт миокарда (ИМ), испытывают сильную депрессию, их смертность в первый год после коронарного события увеличивается в 4 раза (19). Недавний метаанализ позволяет предположить, что депрессия может быть предиктором первичных коронарных событий, даже после коррекции по другим ковариантам (20). Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной оси при депрессии приводит к повышенной продукции кортизола, опосредствованному повышению проатеротромботической активности (активации тромбоцитов и системному воспалению) (21, 22) и снижению вариабельности сердечного ритма, которые способствуют увеличению частоты коронарных событий (23). Трициклические антидепрессанты часто противопоказаны у пациентов с ИБС вследствие потенциально опасных эффектов, включая тахикардию, удлинение интервала QT и ортостатическую гипотензию. Препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, имеющие минимально нежелательное влияние на сердечно-сосудистую систему, или такие эффекты у них вообще отсутствуют (24).



**Рис. 6.** Патофизиологическая модель ментального стресса как триггера ишемии миокарда и инфаркта миокарда. ЛЖ — левый желудочек; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФЖ/ЖТ — фибрилляция желудочков / желудочковая тахикардия; ИМ — инфаркт миокарда. (Из источника 64.)

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

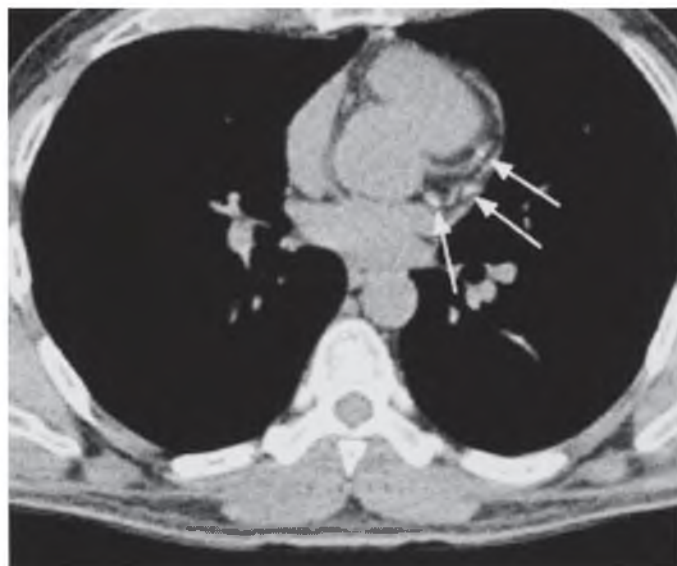
Среди большого количества появляющихся неинвазивных диагностических методов в настоящее время лучше всего изучены показатели толщины комплекса интима-медия сонной артерии и кальцификации коронарных артерий.

### **Толщина комплекса интима-медия сонной артерии**

Измерение толщины комплекса интима-медия сонной артерии (ТИМ) в общей сонной артерии (ОСА) является наиболее подтвержденным неинвазивным вторичным параметром для выявления раннего атеросклероза. Для этого параметра характерны высокая воспроизводимость и низкая вариабельность. ТИМ ОСА имеет высокую корреляцию с наличием ИБС и является предиктором будущих коронарных событий у лиц, не имеющих симптомного заболевания (25). Средняя ТИМ ОСА у 55-летних мужчин и женщин составляет соответственно 0,70 и 0,64 мм. Ежегодно этот показатель увеличивается примерно на 0,008 мм (26). Однако в группах высокого риска, например у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, скорость прогрессирования ТИМ ОСА может быть в 5 раз большей, чем у лиц с низким риском. Терапия статинами способна снижать скорость прогрессирования ТИМ ОСА или даже вызывать ее регресс. Очевидно, чем более низкий достигнутый уровень Х-ЛПНП (или холестерина не-ЛПВП), тем более выражено положительное влияние на ТИМ. Указанные данные очень подобны полученным при оценке терапии статинами с помощью ВСУИ коронарных артерий (27).

### **Кальцификация коронарных артерий**

Еще одним неинвазивным методом, применяемым для выявления субклинической ИБС, является компьютерно-томографическое сканирование с целью определения кальцификации коронарных артерий (рис. 7). Хотя в большинстве опубликован-



**Рис. 7.** Изображение, полученное у 49-летнего мужчины с помощью компьютерной томографии с электронным лучом. Общий показатель содержания кальция у пациента составляет 70 баллов. В зонах коронарных артерий видно три участка кальцификации (стрелки) — один в левой передней нисходящей артерии и два в левой огибающей артерии. (Из источника 65.)

ных исследований использовалась компьютерная томография (КТ) с электронным лучом, в госпиталях чаще имеются спиральные или многослойные КТ-сканеры, и поэтому они используются с этой целью шире. Хотя степень кальцификации коррелирует с анатомическими нарушениями, выявленными при коронарной ангиографии, коронарные сосуды с выраженной кальцификацией зачастую стабильны и не являются предикторами возникновения острого коронарного синдрома или ИМ. Тем не менее, высокий показатель содержания кальция (корректированное по возрасту и полу содержание кальция, превышающее 75-й перцентиль) ассоциируется с большей частотой выявления некальцинированных, высокотромбогенных бляшек с высоким содержанием липидов, имеющих высокий риск разрыва/эрозии, в результате чего вероятность ИМ повышается в четыре раза и более. Вследствие существенной вариабельности содержания кальция при повторном определении, недавно Международный консорциум стандартизации содержания кальция в коронарных артериях разработал стандартизованную систему определения содержания кальция в баллах. В этом новом стандарте как порог положительного результата сканирования использован уровень  $100 \text{ мг/см}^3$ . Этот показатель можно применять для измерения содержания кальция в коронарных артериях с помощью различных компьютерных томографов. Если исходить из консенсуса АСС/АНА 2000 года, в настоящее время определение содержания кальция в коронарных артериях не рекомендуется как скрининговый метод диагностики ИБС. Однако недавно полученные данные позволяют предположить, что этот тест может быть наиболее полезным при модификации предполагаемого риска возникновения ИБС, если Фремингемская оценка риска находится в промежуточном диапазоне (10–20%), но не при более низких показателях риска. Тем не менее, наиболее высокие показатели содержания кальция ( $>300$  баллов) ассоциировались с самой высокой вероятностью развития коронарных событий во всем диапазоне Фремингемской оценки риска (рис. 8) (28). Продолжаю-

щееся исследование MESSA позволит определить значения содержания кальция в коронарных артериях у 6000 мужчин и женщин с помощью выявления связи исходных факторов риска с увеличением содержания кальция в коронарных артериях, а также увеличения содержания кальция с клиническими сердечно-сосудистыми событиями. Также, важное значение имеет оценка влияния интенсивных медикаментозных методов вторичной профилактики на скорость увеличения содержания кальция и подтверждение того, вызывает ли интенсивная липидоснижающая терапия регресс кальцинированных участков артерий у пациентов с гиперлипидемией, как это ранее предполагалось (29).

## **ГИГИЕНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ: ЭПИДЕМИЯ ОЖИРЕНИЯ**

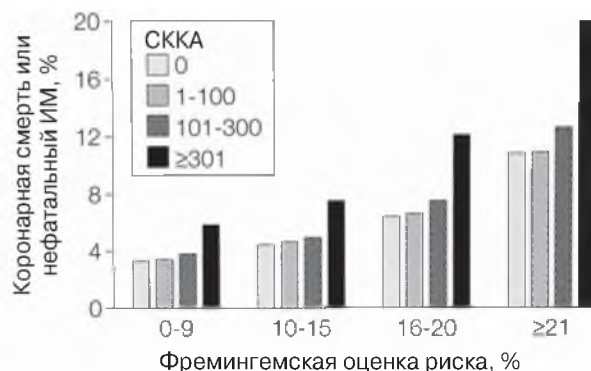
С недостатками диеты и низкой физической активностью связывают 400 000 случаев смерти в США (1 из каждых 6 случаев смерти). Эти факторы уступают лишь курению как ведущей предотвратимой причине смертности (табл. 3) (30). Действительно, с 1990 года показатели смертности вследствие ожирения увеличились на 33%, по сравнению с увеличением на 9% показателей, связанных с курением. Если основываться на нынешних тенденциях, то к 2010 году недостатки диеты и низкая физическая активность опередят курение как основную предотвратимую причину смертности. Вероятные объяснения включают образ жизни с питанием в ресторанах типа fast-food, увеличение размера порций, ограничение программ физического образования в школах и малоподвижный образ жизни, включая значительное количество часов в неделю, проведенных за компьютером или телевизором. Ожирение, определяемое как индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, приобрело в США характер эпидемии. Практически в половине штатов распространенность ожирения составляет, по крайней мере, 20% (рис. 9) (31). Кроме того, с возрастом внутренняя базальная скорость метаболизма, определяемая как расходы энергии в покое, снижается за каждый год приблизительно на 5 ккал в сутки. Не удивительно, что за последнее десятилетие прибавка веса у взрослых составила в среднем примерно 5 кг. Поэтому перед обсуждением специфических диетических мероприятий главным приоритетом в стратегиях снижения коронарного риска должно стать уменьшение общего потребления калорий и/или повышение расхода энергии.

## **ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ**

### ***Важные уроки, полученные у наших предков эпохи палеолита***

Если не учитывать моногенные аномалии (семейную гиперхолестеринемию), диета с низким содержанием насыщенных жиров и *трансжиров* определяет низкий риск возникновения ИБС. Это видно на примере современных индустриальных обществ. Сравнение диетического состава продуктов питания, потребляемых нашими предками эпохи палеолита, с обычной диетой современных западных стран представлено в таблице 4.

Низкое процентное содержание жира в диете людей, живших в каменном веке, отражает преимущественно низкое потребление насыщенных жиров и, конечно, отсутствие *трансжиров*. Дичь, первичный источник жира для представителей каменного века, содержит значительно меньше туловищного жира (4%), по сравнению с домашним скотом (30%). Очень важно также то, что в диете наших предков эпохи



**Рис. 8.** Прогнозируемая частота событий в течение 7 лет на основании регрессионной модели Кокса для коронарной смерти или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) при разных категориях Фремингемской оценки риска или содержания кальция в коронарных артериях (СККА). (Из источника 28. Copyright 2004 American Medical Association.)

**Таблица 3**  
**Тенденции всех предотвращенных смертей в США в период 1990–2000 гг.**

	1990	2000
Курение	19%	18,1%
Недостатки диеты / физическая неактивность	14%	16,6%
Потребление алкоголя	5%	3,5%
Микробные агенты	4%	3,1%
Токсические средства	3%	2,3%
Автомобильные аварии	1%	1,8%
Случаи смерти, связанные с огнестрельным оружием	2%	1,2%
СПИД	1%	0,8%
Применение наркотиков	<1%	0,7%

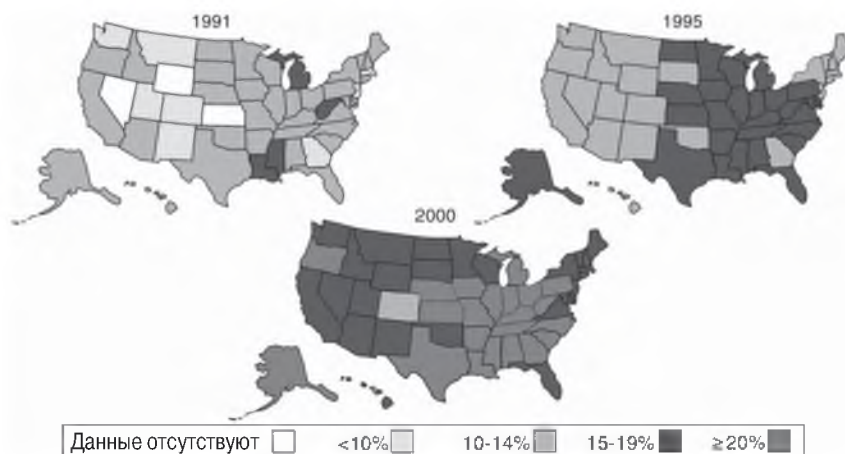
Данные из источника 30.

палеолита отсутствовали молочные продукты, их переработка началась в период сельскохозяйственной революции в течение последних 5000 лет. Использование продуктов табака также началось в этот период. Таким образом, наши предки эпохи палеолита не только потребляли жир в относительно сниженных количествах. Процентное потребление насыщенных жиров также было низким, о чем свидетельствовало соотношение полиненасыщенные жиры / насыщенные жиры. Важно отметить, что потребление волокон было существенно более высоким, а потребление натрия — более низким, по сравнению с диетой современных людей. В целом, диетические склонности наших предков позволяют предположить, что атеротромбоз не был в то время распространенным событием.

### **Влияние жира в диете на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний**

#### **Насыщенный жир**

Было показано, что диеты с высоким содержанием насыщенных жиров (>40% потребления калорий) ассоциируются с повышенной тенденцией к атеротромбозу. Почти 35 лет назад Сонпгор выявил влияние насыщенных жирных кислот на коагуляцию и тромбоз (32). Насыщенные жирные кислоты также могут угнетать активность рецепторов X-ЛПНП, повышая, таким образом, уровень X-ЛПНП (33). В целом, на



**Рис. 9.** Распространенность ожирения в 1991–2000 гг. у взрослых в США. (Из источника 66. Copyright 2000 American Medical Association.)

**Таблица 4**

**Сравнение диеты эпохи позднего палеолита и современной американской диеты**

Энергия (%)	Диета эпохи позднего палеолита	Современная американская диета
Карбогидраты	46	46
Жир	21	42
Протеин	33	12
Соотношение полиненасыщенные/насыщенные жиры	1,4 : 1	1 : 2,2
Холестерин (мг)	520	300–500
Волокна (г)	100–150	<20
Натрий (мг)	<700	2300–6900

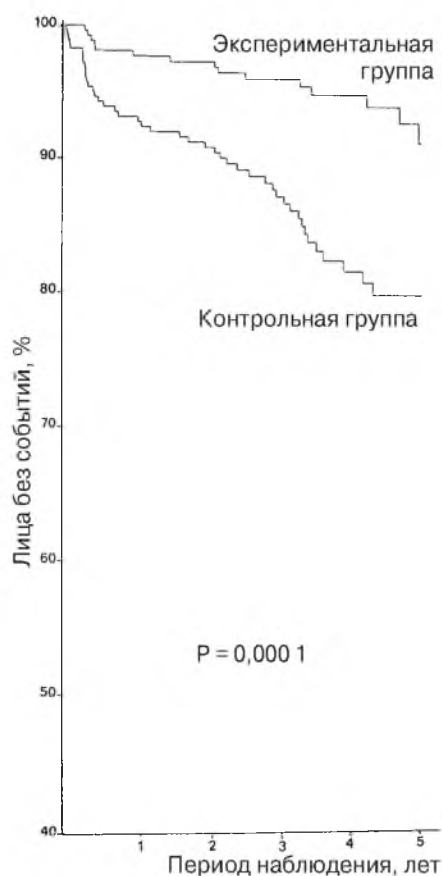
Модифицировано из источников 60, 61.

каждый 1% повышения в диете насыщенного жира отмечается повышение уровня ОХ на 2,7 мг/дл (0,07 ммоль/л). Считается, что из всех основных насыщенных жиров лишь стеарат не влияет на уровни холестерина.

### ТРАНСЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

*Трансжирные* кислоты присутствуют в животных жирах и жирах молочных продуктов, а также в полиненасыщенных растительных жирах, подвергаемых частичной гидрогенизации с целью увеличения стабильности продукта и срока хранения в магазинах. Замена *трансжирными* кислотами *cis* жирных кислот (например олеиновой) приводит к повышению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и липопротеинов(а), а также снижению уровня ЛПВП (34). *Трансжиры* составляют примерно 20% общего количества жиров в диете; их распространенными источниками является выпечка (например пончики, печенье), пищевые продукты в пакетах (например картофельные чипсы, крекеры) и маргарины. Недавние данные свидетельствуют, что связь между *трансжирными* кислотами и патологическими уровнями липидов и липопротеинов обуславливает повышенную частоту коронарных событий, как было показано во Фремингемском исследовании сердца (35), исследованиях АТВС (36) и NHS (37). Последнее было наиболее всесторонним из исследований *трансжирных* кислот; благодаря ему выявлено, что каждое увели-





**Рис. 10.** Кривые выживания в экспериментальной и контрольной группах в Лионском диетическом исследовании сердца. (Из источника 67.)

чение потребления *трансжирных* кислот на 2% ассоциировалось практически с увеличением частоты возникновения ИБС в 2 раза. Начиная с 2006 года, FDA обязала производителей пищи указывать на упаковках продуктов содержание *трансжирных* кислот.

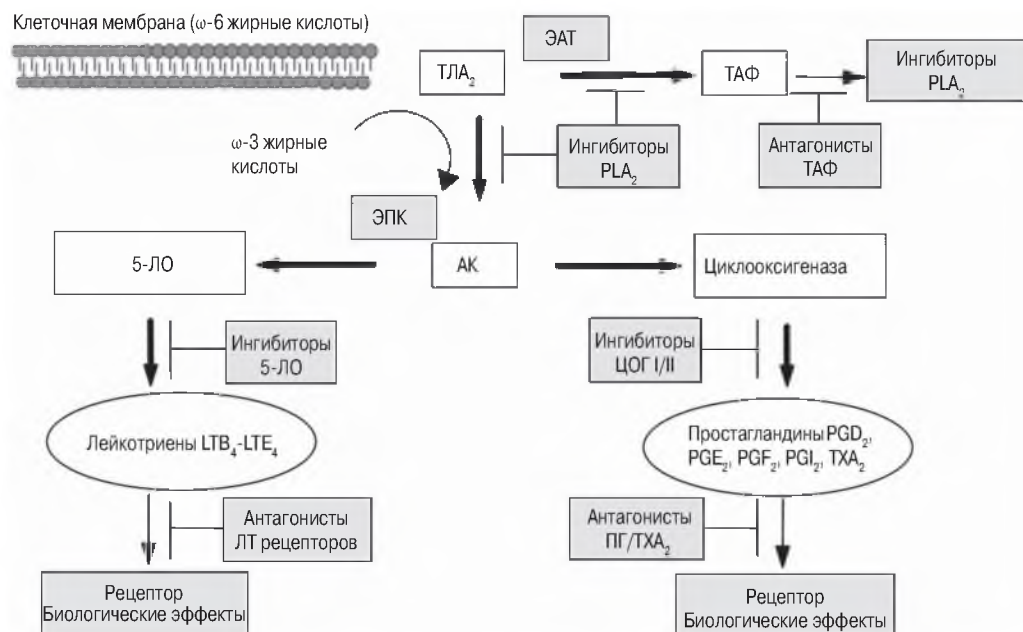
### Мононенасыщенный жир

Средиземноморская диета приобрела популярность после публикации результатов Исследования семи стран, в котором выявлена значительно более низкая частота ИБС в южных европейских странах (таких как Италия, Испания), чем в Северной Америке. Первичная жирная кислота, олеиновая, снижает уровни холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Х-ЛПОНП) и Х-ЛПНП и может уменьшать захват макрофагами Х-ЛПНП через ингибирование окисления. Помимо оливкового масла, средиземноморская диета также включает большое количество фруктов и овощей (великолепный источник антиоксидантных витаминов и флавоноидов), а также рыбу, птицу и иногда — красное мясо. В средиземноморскую диету также включаются алкогольные напитки (особенно красное вино) и орехи. Молочные продукты, если они и потребляются, то преимущественно в форме тертого сыра, добавляемого к макаронам. Потребляются также яйца (до 4 штук в неделю). Кроме своей вкусовой привлекательности, средиземноморская диета является единственной диетой, для которой доказано уменьшение частоты возникновения ИБС. В Лионском диетическом

исследовании сердца у лиц, получавших эту диету, число случаев коронарной смерти и нефатального ИМ снизилось на 73%, а общая смертность в течение начального 27-месячного периода — на 70% (38). При этом положительный эффект сохранялся до 4 лет (рис. 10). Также было высказано предположение, что пациенты с диабетом извлекают пользу от применения средиземноморской диеты, а не диеты с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жира. Если потребление углеводов превышает 65% от общего количества калорий, повышается продукция Х-ЛПОНП, а это приводит к повышению уровня триглицеридов в плазме. Даже применение диет с содержанием углеводов 55% ассоциировалось с повышением уровня триглицеридов, снижением уровня ЛПВП и потенциальным ухудшением контроля гликемии (39). Кроме оливкового масла, другими важными источниками мононенасыщенных жиров являются авокадо и орехи (40). Авокадо содержит большое количество витамина Е и С, тогда как орехи являются богатым источником антиоксидантов, таких как фитонутриент эллагиновая кислота (грецкие орехи, пеканы), витамин Е (миндаль, арахис) и  $\omega$ -3 жирные кислоты (грецкие орехи).

### **Диеты с высоким содержанием $\omega$ -3 жирных кислот**

Омега-3 жирные кислоты — полиненасыщенные жиры с длинной цепью, содержащие первую двойную связь в третьем положении рядом с метильным окончанием молекулы. Как предшественники арахидоновой кислоты, они могут вовлекаться через циклооксигеназный или лейкотриеновый путь (рис. 11), обеспечивая антитромбоцитарные и противовоспалительные эффекты. Клиническое влияние этих жирных кислот было показано у эскимосов Гренландии, диета которых преимущественно состоит из жирной рыбы, содержащей очень большое количество  $\omega$ -3 жирных кислот (например лосось, кит, сельдь и макрель). В работе Dyerberg и Bang (40а) показано, что влияние данных кислот проявляется увеличением времени кровотечения и низкой частотой развития ИБС. Авторы связали эти эффекты с высоким содержанием  $\omega$ -3 жирных кислот, таких как эйкосапентановая кислота (C20:5-3) и дикосагексановая кислота (C22:4-3). Кроме того, наблюдалось существенное снижение уровня триглицеридов (20–50%) вследствие сниженной секреции печенью Х-ЛПОНП. Как в обсервационных исследованиях (например Исследовании диеты и инфаркта) (41), так и рандомизированных клинических исследованиях (например GISSI) (42) дополнительное потребление  $\omega$ -3 жирных кислот существенно снижало частоту сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, нефатальные инсульты) у пациентов с ИБС. Полагают, что  $\omega$ -3 жирные кислоты предотвращают внезапную сердечную смерть через ингибирование кальциевых каналов L-типа и вольтажзависимых натриевых каналов (43). Принимая во внимание кардиопротекторные эффекты содержащей рыбу диеты, АНА/АСС рекомендует потребление 1 г  $\omega$ -3 жирных кислот либо в форме капсул с рыбьим жиром, либо через потребление жирной рыбы (44). В таблице 5 представлено содержание  $\omega$ -3 жирных кислот в типах рыбы, потребляемой в США. Обычно потребление каждого 1 г эйкосапентановой/дикосагексановой кислоты сопровождается снижением на 10% уровня триглицеридов; таким образом, пациенты с гипертриглицеридемией должны потреблять от 2 до 4 г  $\omega$ -3 жирных кислот. Высокие дозы этих кислот должны использоваться с осторожностью у пациентов с ИБС, получающих аспирин (>162 мг/день) и/или клопидогрель. После открытия упаковки с капсулами, содержащими рыбий жир, их нужно хранить в холодильнике или морозильной камере, чтобы свести до минимума окисление жира и выделение рыбьего запаха. Капсулы, недавно проверенные Комитетом потребителей, не содержали ртути или других загрязнителей.



**Рис. 11.** Эйкозаноидный и тромбоцитарный активирующий фактор. ЛО — липоксигеназа; ЛТ — лейкотриеновый; ЭПК — эйкосапентановая кислота; АК — арахидоновая кислота; ТАФ — тромбоцитарный активирующий фактор; ЦОГ — циклооксигеназа; TXA<sub>2</sub> — тромбосан А<sub>2</sub>; ПГ — простагландин; TLA<sub>2</sub> — тромбоцитарный лейкотриен А<sub>2</sub>. (Из источника 68.)

**Таблица 5**  
**Содержание общего жира и ω-3 жирных кислот в сортах рыбы с наивысшим содержанием последних (граммы на 100-граммовую порцию)**

Рыба	Общий жир	Содержание ω-3 ЖК на 100 грамм
Сардины, в сардиновом масле	15,5	3,3
Атлантическая макрель	13,9	2,5
Тихоокеанская сельдь	13,9	1,7
Атлантическая сельдь	9,0	1,6
Озерная форель	9,7	1,6
Хамса (анчоус)	4,8	1,4
Лосось чавыча	10,4	1,4
Угольная рыба	15,3	1,4
Луфарь	6,5	1,2
Лосось нерка	8,6	1,2
Атлантический лосось	5,4	1,2
Горбуша	8,6	1,2

Модифицировано из источника 62.

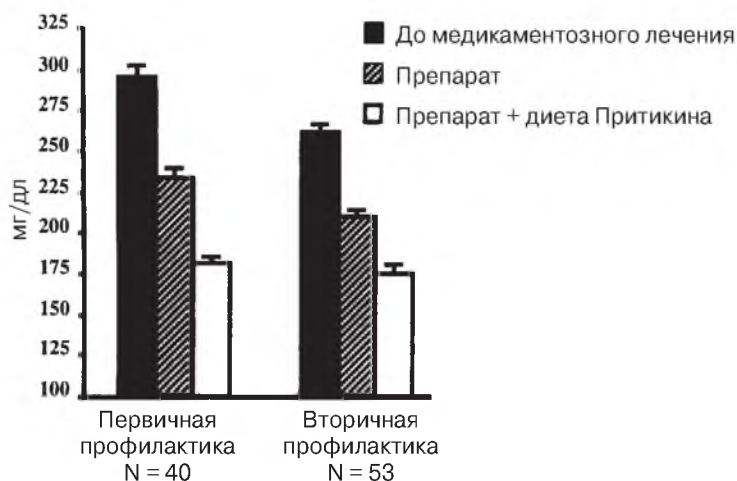
**ДИЕТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА: НИЗКОКАРБОГИДРАТНЫЕ ПО СРАВНЕНИЮ С НИЗКОЖИРОВЫМИ**

Снижение массы наиболее устойчиво, если оно достигается постепенно. Небольшие изменения диеты и типов физической нагрузки увеличивают вероятность достижения рекомендованного снижения массы тела приблизительно на 0,5 кг в неделю. В таблице 6 представлены примеры умеренных гигиенических мероприятий,

**Таблица 6**  
**Пять путей получить и сжечь 500 ккал ежедневно у взрослого весом 70 кг**

Получить	+ Сжечь
1. Рогалик весом 100 г (250 ккал)	45 минут ходьбы со скоростью 6 км/час (250 ккал)
2. 1 сникерс (250 ккал)	55 мин йоги (250 ккал)
3. 500 г кока-колы (200 ккал)	50 мин аэробики в небыстром темпе (300 ккал)
4. 50 г сухих кренделей из цельной пшеницы (200 ккал)	35 мин бега (300 ккал)
5. 2 кусочка хлеба (150 ккал)	40 мин езды на стационарном велоэргометре (умеренный темп) (350 ккал)

Источники: Национальная база данных питательных веществ (<http://www.nal.usda.gov/fnic.foodcomp/index.html>) and DiscoverFitness.com и DiscoverFitness.com ([http://www.discoverfitness.com/MET\\_value\\_table\\_.html](http://www.discoverfitness.com/MET_value_table_.html))



**Рис. 12.** Показатели общего холестерина сыворотки до и после холестеринснижающей терапии, а также при дополнительном назначении диеты Притикина (Pritikin) и программы физических нагрузок в группах первичной и вторичной профилактики. В обеих группах все три показателя отличались существенно ( $p < 0,01$ ). (Из источника 69. Copyright 1997 Excerpta Medica, Inc.)

позволяющих добиться чистого отрицательного баланса 500 ккал в сутки у среднего взрослого весом 70 кг. Основное беспокойство при различных программах уменьшения массы тела вызывает фаза индукции, при которой резкое снижение веса происходит вследствие потери воды. Например, при низкоуглеводных высокопротеиновых диетах потеря массы достигается быстро, поскольку на каждый грамм израсходованного гликогена мобилизуется от 2 до 4 г внутриклеточной воды, что приводит к быстрой потере массы (а именно воды). Если ограничение углеводов выражено (менее 60 г), возникает кетоз, приводящий к тошноте, снижению аппетита и гиперурикемии, поскольку кетоны конкурируют с мочевой кислотой за экскрецию в почечных канальцах (45). Диеты с низким содержанием общего жира и насыщенных жиров популяризовал Pritikin; после перенесенного ИМ он уменьшил потребление жира в своей диете. Сообщалось, что при посмертном вскрытии у него имелись лишь минимальные признаки ИБС. В «Исследовании изменения образа жизни при заболевании сердца» также оценивалась эффективность диеты с очень низким содержанием жира (10% от потребления калорий) в сочетании с изменениями образа жизни (аэробная нагрузка, специальные тренировки по уменьшению стресса, прекращение курения и групповая поддержка) относительно артериографи-

ческого прогрессирования атеросклероза у пациентов с диагностированной ИБС. Диетический компонент леченной (экспериментальной) группы состоял в основном из фруктов, овощей, зерновых, бобовых и соевых продуктов. Не разрешалось потребление красного мяса, птицы и рыбы. Через год в экспериментальной группе выявили доказательства замедления прогрессирования и даже незначительный регресс коронарных стенозов (46). Через 5 лет наблюдения в динамике общее потребление жира составляло 8,5% калорий, уровень Х-ЛПНП снизился на 20%, и замедление скорости прогрессирования коронарного атеросклероза (оцененной при коронарографии) стало более очевидным, по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, на протяжении 5-летнего периода наблюдения в динамике среди 28 пациентов экспериментальной группы все же произошло 25 сердечных событий (47). Поскольку уровень триглицеридов в экспериментальной группе был повышен (средний уровень 258 мг/дл [2,9 ммоль/л]), эти результаты позволяют предположить, что интенсивные меры по изменению образа жизни могут быть недостаточными для оптимального уменьшения частоты коронарных событий. В других нефармакологических исследованиях низкого потребления жира, включая STARS (27% жира в диете) и Гейдельбергское исследование физической нагрузки/диеты (<20% жира в диете), также было показано замедление артериографического прогрессирования ИБС у пациентов, определенных в группу интервенционного вмешательства. Имеющиеся доказательства свидетельствуют в пользу уменьшения потребления общего жира до менее 40% от общего потребления калорий. Однако остается неизвестным, имеют ли диеты с крайне низким содержанием жира (< 10% жира), использованные в «Исследовании изменения образа жизни при заболевании сердца», какие-либо преимущества перед такими диетами, как средиземноморская (25–35% жира), диета предков эпохи палеолита (21% жира; см. выше) или диета Американской кардиологической ассоциации сердца, дополненная липидоснижающей терапией. Сочетание интенсивной диеты, физической нагрузки и липидоснижающих препаратов может оказать наиболее благоприятное влияние на уровни ОХ, Х-ЛПНП и триглицеридов (рис. 12), но относительное влияние на частоту коронарных событий установлено лишь для средиземноморской диеты.

### КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В последние годы установлена связь полифенолов, выявленных в разнообразных пищевых продуктах, с кардиопротекторным эффектом. Эта широкая группа антиоксидантных веществ включает флавоноиды. Они являются производными из растений пигментами, с которыми связано яркое окрашивание химических компонентов и которые имеются во фруктах и овощах. В эпидемиологических исследованиях оценивалось клиническое значение двух субклассов флавоноидов, флаван-3-олс (например катехины) и флаванолы (например кверцетин, мирицетин), первый из которых представляет намного более мощный антиоксидант, чем витамины А, С и Е. Zutphen выполнил проспективное исследование с участием 800 пожилых пациентов в возрасте 65–84 года. В этом исследовании для наиболее высокого потребления катехинов была выявлена обратная ассоциация с коронарной смертью после коррекции по другим кофакторам (СР = 0,48; 95% ДИ: 0,28, 0,82). Таким образом, потреблению каждые 50 мг катехинов соответствовало снижение на 25% частоты коронарных событий (48). Продукты, изобилующие катехинами, представлены в таблице 7; кверцетин и мирицетин также являются мощными антиоксидантами. В проспективном исследовании 10 000 мужчин и женщин в Финляндии снижение частоты возникновения диабета 2-го типа на 20% совпало с более высоким потреблением кверцетина

и мирицетина; для кверцетина также была выявлена обратная связь с коронарной смертностью (49). Недавно в более чем 40 различных продуктах методом анализа была установлена основная фракция общего содержания флавоноидов (50). В США среднее дневное потребление этих антиоксидантов приближается к 60 мг/день. Большинство антиоксидантов поступает из трех основных источников: яблок (32%), шоколада (18%) и винограда (18%). Примеры содержания флавоноидов в отдельных видах орехов представлены на рисунке 13. В «Исследовании медсестер» участвовали 86 000 женщин в возрасте от 34 до 59 лет. Частое потребление орехов (30 г и более, по крайней мере, 5 раз в неделю) ассоциировалось со снижением частоты фатальных осложнений ИБС и нефатального ИМ на 35%, по сравнению с женщинами, не употреблявшими (или редко употреблявшими) орехи (51). В целом, наиболее концентрированный источник антиоксидантных единиц был выявлен в корице. В двух недавних исследованиях высказано предположение, что полифенольные полимеры потенцируют действие инсулина, а это, в свою очередь, может улучшать гликемический контроль у пациентов с диабетом (52, 53). Итак, идентификация потенциальных кардиопротекторных питательных веществ обеспечивает отличную возможность дальнейших исследований критической, но недооцененной роли диеты в профилактике ИБС.

### ***Влияние физической нагрузки на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний***

Лица с высоким уровнем аэробной активности имеют более низкую частоту возникновения ИБС, по сравнению с ведущими малоподвижный образ жизни. Хотя довольно широко сообщалось, что наименьшую частоту возникновения ИМ имеют атлеты самого высокого уровня (54), умеренные уровни физической активности также ассоциировались с выраженным снижением частоты ИМ. Но такая физическая активность должна сохраняться в течение всей жизни; лица, которые в молодости были атлетами высокого уровня, но после окончания спортивной карьеры прекратили выполнять физические нагрузки, не защищены от последующего возникновения ИБС (55). Физическая нагрузка оказывает положительный эффект во всех возрастных группах. Действительно, регулярная физическая нагрузка у пожилых лиц (быстрая ходьба или езда на велосипеде на протяжении 20 минут 3 раза в неделю) сопровождалась снижением на 30% частоты возникновения ИБС и общей смертности. Кроме этого, умеренная физическая активность также может уменьшать частоту развития инсульта. В «Исследовании здоровья выпускников Гарварда» у мужчин (средний возраст 58 лет), которые при выполнении нагрузок расходовали от 2000 до 3000 ккал энергии в неделю, наблюдалось снижение частоты инсульта приблизительно на 50%. Этого легко можно достичь с помощью быстрой ходьбы (6–7 км/час) на протяжении 1 часа ежедневно. Мы также рекомендуем носить пedometer, чтобы ежедневно выполнять, как минимум, 10 000 шагов. И, наконец, поднятие легких тяжестей обеспечивает дополнительное уменьшение частоты коронарных событий на 20–25% и является независимым от других кардиопротекторных средств (56).

### ***Азбука профилактики ишемической болезни сердца***

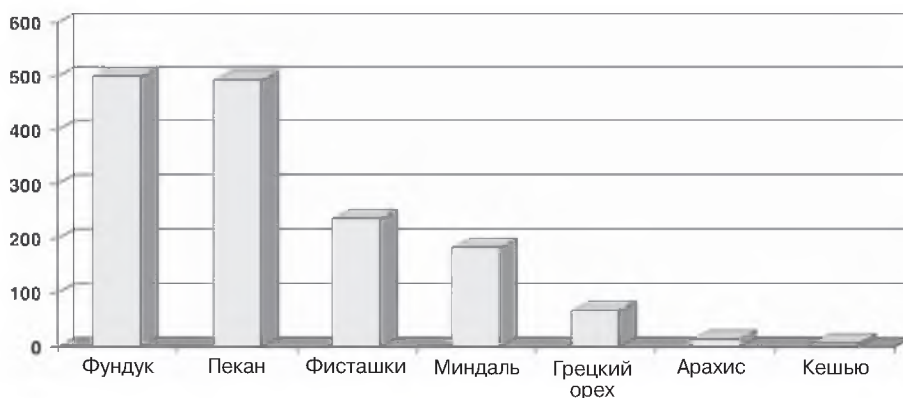
Помимо прекращения курения, повышения физической активности и снижения веса тела, другими важными моментами, позволяющими максимально увеличить эффективность вторичной профилактики, являются антитромбоцитарные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы и холестеринснижающие средства (их влияние подробно обсуждалось в предыдущих разделах).

**Таблица 7**  
**Некоторые продукты с высоким содержанием флавоноидов**  
**(Из базы данных USDA 2003 [мг/100 г или /100 мл])**

<i>Продукты с высоким содержанием катехина</i>	
Зеленый чай	133
Черный чай	114
Черный шоколад	53
Черная смородина	19
Молочный шоколад	13
Красное столовое вино	12
Вишня или черешня	12
Абрикос сырой	11
Малина	9
Яблоки с кожурой	9
<i>Продукты с высоким содержанием кверцетина</i>	
Порошок какао	20
Лук вареный	19
Клюква	14
Лук сырой	13
Шпинат сырой	4,9
Яблоки с кожурой	4,4
Ячмень	3,8
Сельдерей	3,5
Брокколи сырая	3,2
Черника	3,1
<i>Продукты с высоким содержанием мирицетина</i>	
Клюква сырая	4,3
Брюква	2,13
Сок черной смородины	1,9
Зеленый чай	1,1
Черника	0,82
Красное столовое вино	0,7
Виноградный сок	0,6
Виноград черный, зеленый или белый	0,45
Черный чай	0,45

## АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аспирин уменьшает риск коронарных событий у пациентов с высоким риском на 20–25% и остается антитромбоцитарным препаратом первой линии вследствие своей относительной безопасности, низкой стоимости и хорошего соотношения стоимость/эффективность. Однако FDA недавно отклонила обращение компании «Байер» относительно рутинного использования аспирина при первичной профилактике, поскольку отсутствуют свидетельства снижения коронарной смертности или предупреждения ишемического инсульта при проведении первичной профилактики. Предыдущие исследования показали, что ингибитор тромбоцитарного АДФ клопидогрель, по сравнению с аспирином, снижает частоту коронарных событий на 10% при острых коронарных синдромах и ИМ без элевации сегмента ST (57). Кроме того, у пациентов, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), комбинация клопидогреля и аспирина является более эффективной для снижения частоты ИМ или коронарной смерти, чем сам аспирин (СШ 0,23, 95% ДИ 0,11–0,49,  $p = 0,0001$ ). В исследовании CURE ( $n = 12\ 000$ ) комбинация аспирина и клопидогреля, применявшаяся в течение 9 месяцев у лиц, которым не выполнялись ЧКВ, обеспечила снижение на 20% первичной конечной точки — суммарного числа случаев ИМ, реваскуляризации и коронарной смерти. Хотя риск кровотечения в целом был выше, наиболее благоприятная



**Рис. 13.** Содержание флавоноидов в некоторых орехах (мг/100 мг проантоцианидинов). (Адаптировано из источника 50.)

комбинация включала низкую дозу аспирина (75 мг/день). В меньшей подгруппе субъектов, которым выполнялось ЧКВ ( $n = 2100$ ), предварительное лечение клопидогрелем обеспечило снижение на 30% первичной конечной точки. При длительном приеме (до 1 года) клопидогреля после ЧКВ положительный эффект удерживался. Об этом свидетельствовало снижение на 27% частоты развития ИМ и инсульта. Продолжающиеся исследования позволяют определить, сохраняется ли кардиопротекторное действие при более продолжительном применении комбинированного лечения (например, в течение 1–3 лет). Помимо использования при острых коронарных синдромах, а также профилактического лечения до и после ЧКВ, применение клопидогреля в суточной дозе 75 мг является приемлемым заменителем аспирина у чрезмерно чувствительных к нему пациентов, у пациентов с аллергией либо у тех, у кого на фоне приема аспирина возникло атеротромботическое событие.

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Рандомизированные контролируемые исследования у пациентов, перенесших ИМ, показали, что использование ингибиторов АПФ ассоциируется с существенным снижением числа повторных сердечно-сосудистых событий и смертности (20–25%). В исследовании HOPE ингибирование АПФ с помощью рамиприла оказало положительный эффект у пациентов с высоким риском (ИБС и сахарный диабет), даже без существенного снижения фракции выброса (исходный показатель  $>40\%$ ). Недавно в исследовании EUROPA лечение ингибитором АПФ обеспечило уменьшение на 20% частоты возникновения ИМ и коронарной смерти у пациентов со стабильной ИБС и без застойной сердечной недостаточности. В этой популяции пациентов использование ингибиторов АПФ имеет хорошее соотношение стоимость/эффективность. Можно ожидать, что 4-летнее лечение позволяет предупредить одно событие на каждых 50 леченых пациентов (58).

### **Бета-блокаторы**

Бета-блокаторы являются очень эффективными средствами для снижения частоты развития повторных ИМ (15–25%), внезапной сердечной смерти (30–35%) и общей смертности (20%). Пользу от применения  $\beta$ -блокаторов также извлекают гемодинамически стабильные постинфарктные пациенты со сниженной систолической функцией левого желудочка ( $<40\%$ ).



**Таблица 8**  
**Потенциальный кумулятивный эффект четырех простых медикаментозных стратегий вторичной профилактики**

	Снижение относительного риска	2-летняя частота событий
Отсутствие лечения	---	8%
Аспирин	25%	6%
Бета-адреноблокаторы	25%	4,5%
Снижение уровня холестерина (на 1,3–1,5 ммоль/л)	30%	3%
Ингибиторы АПФ	25%	2,3%

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. (Из источника 59. С разрешения Elsevier.)

### **Потенциальный кумулятивный эффект мероприятий по вторичной профилактике**

Влияние доказанных стратегий предупреждения коронарных событий обобщено в таблице 8.

Если у пациентов с высоким риском, который определяется как ежегодная частота коронарных событий 4% и более, применять все эти стратегии, включая прекращение курения, это позволит снизить риск коронарных событий приблизительно на 80%. Таким образом, частота событий будет снижена до уровня, имеющегося у пациентов с низким риском. В целом, за исключением крайне небольшого числа случаев, ИБС в США можно предотвратить. Это касается даже лиц с генетически повышенной склонностью к этому заболеванию; в настоящее время имеются эффективные стратегии предотвращения первичного и повторных коронарных событий (59).

### **ЛИТЕРАТУРА**

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891–897.
- Kwiterovich PO Jr. Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 1986;78:349–362.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288: 2023–2031.
- Wang H, Jiang X, Yang F, et al. Hyperhomocysteinemia accelerates atherosclerosis in cystathionine beta-synthase and apolipoprotein E double knock-out mice with and without dietary perturbation. *Blood* 2003;101:3901–3907.
- He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004;35:169–174.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565–575.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–1565.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association.

- Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
16. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971–1977.
  17. Yeung AC, Vekshstein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor responses of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325:1551–1556.
  18. Jain D, Shaker SM, Burg M, et al. Effects of mental stress on left ventricular and peripheral vascular performance in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1314–1322.
  19. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002;53:897–902.
  20. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
  21. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313–1317.
  22. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:6–11.
  23. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123–3129.
  24. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J* 2004;25:3–9.
  25. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
  26. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297–1304.
  27. Kastelein JJ, Wiegman A, de Groot E. Surrogate markers of atherosclerosis: impact of statins. *Atheroscler Suppl* 2003;4:31–36.
  28. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
  29. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972–1978.
  30. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238–1245.
  31. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999;282:1519–1522.
  32. Connor WE, Hoak JC, Warner ED. The effects of fatty acids on blood coagulation and thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 1965;17:89–102.
  33. Dietschy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 1998;128:444S–448S.
  34. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990;323:439–445.
  35. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al. Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men. *Epidemiology* 1997;8:144–149.
  36. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876–887.
  37. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341:581–585.
  38. de Lorgeril M, Renaud S, Marmelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454–1459.
  39. Garg A, Bantle JP, Henry RR, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421–1428.
  40. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabate J, et al. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):504–511.
  - 40a. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. 1979. *Nutrition* 1995;11:475.
  41. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;334:757–761.
  42. Anonymous. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto mio-cardico. *Lancet* 1999;354:447–455.
  43. Leaf A. Diet and sudden cardiac death. *J Nutr Health Aging* 2001;5:173–178.
  44. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151–152.
  45. Denke M. Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *Am J Cardiol* 2001;88:59–61.
  46. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129–133.
  47. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001–2007.
  48. Arts I, Hollman P, Feskens E, et al. The Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:227–232.
  49. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560–568.
  50. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr* 2004;134:613–617.
  51. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569–2578.
  52. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215–3218.
  53. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, et al. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem* 2004;52:65–70.
  54. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other life-style characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538–545.
  55. Byers T. Body weight and mortality. *N Engl J Med* 1995;333:723–724.
  56. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994–2000.
  57. Wodlinger AM, Pieper JA. The role of clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2003;25:2155–2181.
  58. Fuller JA. Combine EUROPA and HOPE. *Lancet* 2003;362:1937.
  59. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2–3.
  60. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988;84:739–749. Review.
  61. Eaton SB, Eaton SB 3rd, Konner MJ, Shostak M. An evolutionary perspective enhances understanding of human nu-

- tritional requirements. *J Nutr* 1996;126:1732–1740. Review. No abstract available.
62. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl):1020S–1031S.
63. Verhoef P, Stampfer MJ, Rimm EB. Folate and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:17–22.
64. Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996;14:271–287.
65. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465–473.
66. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemic of obesity in the United States. *JAMA* 2000;284:1650–1651.
67. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delave J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
68. Heller A, Koch T, Schmeck J, van Ackern K. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998;55:487–496.
69. Barnard RJ, DiLauro SC, Inkeles SB. Effects of intensive diet and exercise intervention in patients taking cholesterol-lowering drugs. *Am J Cardiol* 1997;79:1112–1114.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, et al. *Trans* fatty acid intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:94–101.
- Bijnen FCH, Caspersen CJ, Feskens EJM, et al. Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes. *Arch Intern Med* 1998;158:1499–1505.
- Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785–807.
- Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Beyond low fat diets. *N Engl J Med* 1999;337:563–566.
- Kris-Etherton PM, Krummel D, Russell ME, et al. National Cholesterol Education Program. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988;88:1373–1400.
- Mayer EM, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517–527.
- O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;36:326–340.
- Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1886–1898.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- ВСУИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМ — инфаркт миокарда
- КТ — компьютерная томография
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ОСА — общая сонная артерия
- ОХ — общий холестерин
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СРБ — С-реактивный белок
- ТИМ — толщина комплекса интима-медия
- Х-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
- Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
- Х-ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности
- ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
- АНА — American College of Cardiology; Американская коллегия кардиологии
- АТВС — Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Study; Исследование  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина
- ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; Англо-Скандинавское исследование сердечных исходов
- CURE — Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events; Клопидогрель при нестабильной стенокардии для профилактики повторных ишемических событий

- EUROPA — Reduction Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease;  
Снижение сердечных событий при использовании периндоприла у пациентов со стабильной ИБС
- FDA — Food and Drug Administration;  
Администрация продуктов и медикаментов США
- HATS — HDL Atherosclerosis Intervention Trial; Исследование вмешательства при атеросклерозе с влиянием на ЛПВП
- MESSA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis;  
Многоэтническое исследование атеросклероза
- NCEP — National Cholesterol Education Program;  
Национальная образовательная программа по холестерину
- NHS — Nurses Health Study;  
Исследование здоровья медсестер
- PROVE-IT — Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy;  
Оценка правастатина или аторвастатина и противомикробной терапии
- REVERSAL — Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering;  
Реверсия атеросклероза при агрессивном снижении липидов
- SEARCH — Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine; Исследование эффективности дополнительного снижения холестерина и гомоцистеина
- STARS — St. Thomas Arteriographic Regression Study;  
Исследование ангиографической регрессии Клиники святого Томаса
- TNT — Treat to New Targets;  
Лечение до новых целевых уровней

*James J. Jang, MD*  
*и Jonathan L. Halperin, MD*

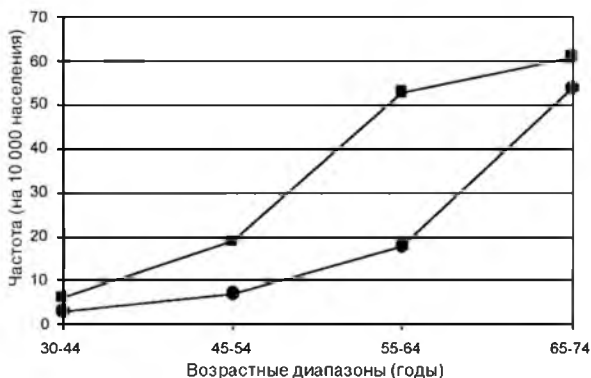
### **ВВЕДЕНИЕ**

Обструктивный атеросклероз артерий нижних конечностей, или заболевание периферических артерий (ЗПА), является наиболее распространенным заболеванием периферических сосудов у взрослых. Традиционным термином «облитерирующий атеросклероз» обозначают развитие обструктивных повреждений вследствие нормального старения, когда артерии увеличиваются в диаметре, становятся более ригидными и в них повышается содержание кальция (1). Заболевание было определено в 1958 году Всемирной организацией здравоохранения как «вариабельная комбинация изменений интимы артерий (не артериол), состоящая из фокального накопления липидов, сложных углеводов, крови и продуктов крови, фиброзной ткани и отложений кальция, и ассоциирующаяся с изменениями меди» (2).

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

К моменту развития симптомов обструктивного поражения просвет сосуда уже сужен, по крайней мере, на 50%. Если основываться на данных 26-летнего продолжительного наблюдения с участием 5209 человек, проводившегося в рамках Фремингемского исследования сердца, ежегодная частота развития обструктивного заболевания артерий с симптомами ишемии составляет 0,26% у мужчин и 0,12% у женщин (3). Этот показатель увеличивается с возрастом до достижения 75 лет, и во всех возрастных группах наблюдается приблизительно двухкратное преобладание мужчин (рис. 1). Пиковая частота развития обструктивного заболевания артерий с симптомами ишемии нижней конечности наблюдается у мужчин на шестом и седьмом десятилетиях жизни. Если указанное заболевание развивается у пациентов моложе 60 лет (при отсутствии диабета), то пропорция женщин составляет менее 10%. После наступления менопаузы частота этого заболевания у женщин быстро возрастает в направлении до таковой у мужчин. Заболевание артерий нижних конечностей является причиной существенной заболеваемости у женщин, особенно после наступления менопаузы. При проведении срезового исследования с участием 1601 женщины пожилого возраста (средний возраст 71 год, диапазон колебаний 65–93 года) распространенность заболевания артерий нижних конечностей, диагностированного по индексу давления лодыжка-плечо (ИДЛП), колебалась от 2,9% в возрастной группе 65–69 лет до 15,5% у пациенток в возрасте 80 лет и старше (4). Примерно у 20% пациенток с наличием заболевания имелись симптомы перемежающейся хромоты.

Распространенность обструктивного заболевания артерий превышает таковую при симптомной ишемии конечностей (5). Поскольку у пациентов часто имеются атипичные симптомы ишемии конечностей или вообще нет перемежающейся хромоты,



**Рис. 1.** Специфическая для возраста ежегодная частота развития перемежающейся хромоты. (Адаптировано из источника 83.)

частота установления диагноза ЗПА существенно ниже, чем распространенность этого заболевания. Если основываться на ИДЛП, то распространенность ЗПА в не-отобранных популяциях в возрасте от 25 до 65 лет составляла 0,7% у женщин и 1,3% у мужчин. Однако распространенность заболевания зависит от избранного порога ИДЛП (6). В Национальном срезовом исследовании PARTNERS диагноз ЗПА устанавливался при наличии ИДЛП  $\leq 0,9$ . Это заболевание регистрировали у 29% пациентов в возрасте от 50 до 69 лет при наличии таких факторов риска, как курение или диабет, либо у 29% пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет независимо от наличия факторов риска (7). Более 70% семейных врачей, принимавших участие в исследовании, не знали о том, что у их пациентов имелось ЗПА, до того как был выполнен скрининг в исследовании PARTNERS (7).

Распространенность бессимптомного атеросклероза является самой высокой у пожилых пациентов. Начальным симптомом у них зачастую может быть гангрена, поскольку сопутствующие состояния существенно ограничивают физическую активность (8). В Роттердамском исследовании, в которое включили 7715 лиц в возрасте  $\geq 55$  лет, распространенность ЗПА составила 19,1% (диагноз основывался на ИДЛП  $< 0,9$ ), (9) однако о симптомах перемежающейся хромоты сообщали лишь 6,3% больных (9). В популяции пожилых пациентов, проживающих в домах для престарелых, распространенность тяжелого обструктивного заболевания артерий нижних конечностей (ИДЛП  $< 0,7$ ) составляла приблизительно 50%, и это позволяло предсказать повышенные показатели смертности, по сравнению с больными без признаков ЗПА (10). Среди пациентов в возрасте более 90 лет второй по распространенности хирургической операцией является ампутация нижней конечности по поводу ЗПА или гангрены.

### ФАКТОРЫ РИСКА

Как и другие проявления атеросклероза, распространенность ЗПА связана с гиперлипидемией, диабетом, гипертонзией и курением, модифицирующими эффекты возраста, пола и наследственности. Довольно сложно разграничить данные, полу-

ченные при атеросклеротическом заболевании периферического русла, и данные, характеризующие поражение коронарных артерий. Однако нет серьезных оснований предполагать наличие существенных отличий, основываясь на анатомической локализации атеросклеротического поражения (3). Специфические факторы риска являются аддитивными и позволяют лучше предсказать относительный риск, чем абсолютный. В целом, профиль риска, который составляют основные сердечно-сосудистые факторы риска, более тесно коррелирует с перемежающейся хромотой, чем с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца.

### ***Гиперлипидемия***

Распространенность гиперлипидемии у пациентов с ЗПА колеблется в различных исследованиях от 31 до 57%, однако перемежающаяся хромота встречается более чем в два раза чаще у пациентов с уровнями общего холестерина сыворотки >260 мг/дл (>6,7 ммоль/л), чем у пациентов без гиперлипидемии (11). Эдинбургское исследование артерий показало, что частота ЗПА прямо ассоциировалась с повышенными уровнями холестерина сыворотки и характеризовалась обратной связью с уровнями липопротеинов высокой плотности (12). Кроме этого, развитие ЗПА независимо ассоциировалось с повышенными уровнями перекисей липидов, таких как окисленные липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности (13, 14).

### ***Диабет***

У пациентов с диабетом чаще развивается атеросклероз периферических артерий, и у них имеется склонность к поражению большеберцовых и малоберцовых артерий, находящихся между коленом и лодыжками. Такая локализация стенозов значительно осложняет выполнение процедур реваскуляризации. Хотя частота развития обструктивного поражения бедренно-подколенных артерий у пациентов с диабетом подобна таковой в популяции больных без диабета, окклюзивное поражение аорты и подвздошных артерий у пациентов с диабетом в действительности может возникать реже. Риск развития ЗПА связан с продолжительностью инсулин-независимого диабета (15). Диабет повышает риск ишемической гангрены в 20 раз, а хирургической ампутации — в 4 раза (16). Возникновению ишемических осложнений у больных с диабетом способствуют сочетание сенсорной и автономной нейропатии, отсутствие рефлекторной гиперемии, потеря болевой чувствительности, а также артериовенозное шунтирование крови.

### ***Гипертензия***

У пациентов с гипертензией увеличиваются частота и тяжесть атеросклеротического поражения сосудов, а также его коронарных и церебральных осложнений. В когорте Фремингемского исследования гипертензия повышала риск развития ЗПА у мужчин и женщин соответственно в 2,5 и 4 раза (3). Аутопсийные исследования продемонстрировали более обширное атеросклеротическое поражение аорты и подвздошных артерий у мужчин с гипертензией, по сравнению с соответствующими по возрасту лицами с нормотензией. У женщин это отличие является более генерализованным на протяжении всего артериального русла. У пациентов с гипертензией обструктивное заболевание артерий нижних конечностей развивается в два раза чаще, чем ишемическая болезнь сердца.

## Курение

Во Фремингемском исследовании сердца установлена взаимосвязь между количеством выкуренных сигарет и частотой развития перемежающейся хромоты (17). Многофакторный анализ показал, что курение является наиболее значимым отдельным фактором риска развития симптомного обструктивного поражения артерий (17). При обследовании потомков участников Фремингемского исследования выявлено, что на каждые дополнительные 10 пачек сигарет, выкуренных на протяжении года, наблюдалось увеличение частоты развития ЗПА в 1,3 раза (18). Частота возникновения перемежающейся хромоты у курящих в два раза выше, чем у некурящих. Среди мужчин с симптомным атеросклеротическим заболеванием артерий нижних конечностей большинство сообщали о курении сигарет в момент начала клинической фазы заболевания. Существует четкая ассоциация курения с повышением частоты ампутаций и окклюзий обходных шунтов (19, 20). От 73 до 90% пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей являются курильщиками, и крайне маловероятно встретить молодую женщину с ЗПА, которая не курит. К патофизиологическим механизмам, через которые курение связано с развитием атеросклероза, относят вазоконстрикцию, метаболизм липидов и повышение тромбогенности (21).

### Дополнительные факторы риска

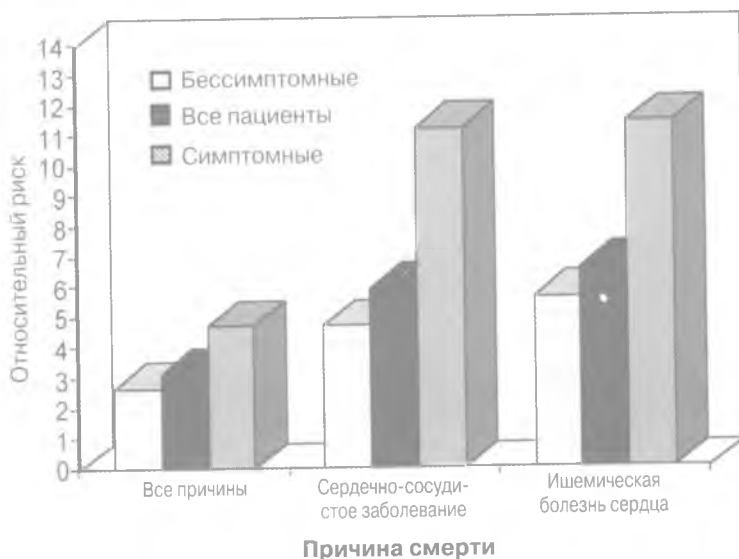
Наследственные нарушения, ассоциирующиеся с ишемическими осложнениями в нижних конечностях, включают гомоцистеинурию, оксалоз, наличие ингибиторов фактора фон Виллебранда, а также наследственные состояния, ассоциирующиеся с повышенной тромбогенностью. Последнее более тесно ассоциируется с венозными заболеваниями, чем с заболеваниями артерий.

## ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В гистопатологическом отношении облитерирующий атеросклероз нижних конечностей идентичен атеросклерозу, поражающему аорту и ее ветки, включая коронарные, висцеральные, шейные и церебральные артерии. Основным поражением является атеросклеротическая бляшка, вызывающая локализованный стеноз просвета артерии, как с наличием участков полной *артериальной окклюзии*, так и без таковых. Отложение тромба и последующий прогрессирующий фиброз представлены в виде эксцентрических слоев. Для поздних стадий атеросклеротического процесса характерны фрагментация внутренней эластической мембраны, а также наличие зон кровоизлияний внутри бляшки и ее кальцинации.

Сегментарные поражения обычно вызывают стеноз или окклюзию больших артерий и артерий среднего размера. В порядке частоты развития атеросклеротического поражения идут грудной и брюшной отделы аорты, коронарные артерии, подвздошные и бедренные артерии, сонные, почечные, мезентериальные, вертебробазиллярные, больше- и малоберцовые, подключичные, плечевые, лучевые и локтевые артерии. Даже в самых запущенных случаях меньшего размера артерии пальцев обычно не поражены, однако может возникать их обструкция тромбом, если имеется атеросклеротическое поражение проксимального отдела артерии. Пациенты с перемежающейся хромотой могут иметь атеросклеротическое поражение на различных артериальных уровнях. В когорте симптомных пациентов примерно у 80% имеется поражение бедренных и подколенных артерий, у 30% — на уровне аорты и подвздошных артерий и до 40% — на уровне больше- и малоберцовых артерий. Во-





**Рис. 2.** Относительный риск смерти у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА), по сравнению с пациентами без ЗПА: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая и коронарная смертность для бессимптомных пациентов, пациентов с симптомами, а также для всей группы пациентов (Адаптировано из источника 24.)

влечение в процесс дистальных артерий чаще всего встречается у лиц с диабетом и пожилых пациентов.

### ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Клиническое течение патологического процесса у пациентов с ЗПА может существенно варьировать. В одних случаях развивается внезапная окклюзия сосуда, в других — наблюдается хроническое прогрессирование заболевания. У больных с поражением аорты и подвздошных артерий имеется тенденция к развитию многочисленных коллатералей, и прогноз относительно сохранения жизнеспособности конечностей обычно благоприятный. У пациентов с поражением дистальных отделов больше- и малоберцовых артерий клинические исходы существенно хуже, ежегодная частота ампутаций составляет 1,4% (22).

У пациентов, у которых не применяются методы хирургического лечения, показатели ежегодной смертности в среднем превышают 5%, и смерть обычно является следствием фатальных коронарных или церебральных событий. В Фремингемском исследовании сердца относительный риск смерти в результате симптомного ЗПА, но без сочетанной сердечно-сосудистой заболеваемости, составлял 1,3 для мужчин и 2,1 для женщин; показатели общей смертности составляли соответственно 2,2 и 4,1. У пациентов с тяжелым симптомным ЗПА частота развития ишемической болезни сердца (определяемой ангиографически как стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии >70%) составляла почти 90%. Примерно у 50% этих пациентов имелась сниженная функция левого желудочка (23). Наличие симптомного ЗПА повышает риск инфаркта миокарда, коронарной и сердечно-сосудистой смерти в 5–6 раз (рис. 2) (24). В 15-летнем исследовании, в которое включили 2777 пациентов с перемежающейся хромотой, свыше 66% смертей возникли вследствие сердечно-сосудистого заболевания (25). Стенокардия и анамнез инфаркта миокарда

не являлись предикторами повышенной смертности. В то же время, сниженный ИДЛП в покое и после физической нагрузки, диабет и возраст были существенными предикторами смертности (25).

Довольно часто встречается ремиссия перемежающейся хромоты. Среди пациентов, которых наблюдали во Фремингемском исследовании в течение 4 и более лет от начала симптомов, 45% становились бессимптомными (26). В исследовании клиники Мейо 24% пациентов, у которых была поражена внешняя бедренная артерия, но не было диабета, отмечали уменьшение симптомов, тогда как у 69% не наблюдали прогрессирования симптомов, а клиническое ухудшение развивалось лишь у 7% (27, 28). Согласно данным рабочей группы TASC, лишь у 5% пациентов с перемежающейся хромотой требуется на протяжении 5-летнего периода хирургическое или эндоваскулярное вмешательство, и приблизительно у 2% возникает необходимость в большой ампутации (29).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### *Перемежающаяся хромота*

Кардинальным симптомом обструктивного заболевания артерий нижних конечностей является *перемежающаяся хромота*. В типичных случаях пациенты описывают боль в икроножных мышцах, поскольку эти мышцы во время ходьбы характеризуются самым высоким потреблением кислорода из всех групп мышц нижней конечности. Некоторые пациенты сообщают о ноющей боли, тяжести, повышенной утомляемости или онемении во время ходьбы, но дистресс обычно облегчается в пределах нескольких минут покоя. Ишемическую хромоту нужно отличать от других состояний, вызывающих боль в икроножных мышцах во время физической нагрузки (табл. 1). Среди 460 пациентов с ЗПА, которые оценивались в Исследовании ходьбы и циркуляции нижних конечностей, лишь у 32,6% регистрировали перемежающуюся хромоту; остальные либо не имели при нагрузке симптомов со стороны нижних конечностей, либо отмечали атипичную боль в ногах или боль в покое (30). Пациенты с диабетом, имеющие дистальную обструкцию большеберцовых или малоберцовых артерий, могут описывать боль в области лодыжек или стопы при ходьбе; такую боль сложно отличить от ишемической нейропатии. При проксимальном поражении аорты и подвздошных артерий при ходьбе может развиваться перемежающаяся боль в бедренных мышцах, ягодицах или нижнем отделе спины, и ей обычно предшествует боль в икроножных мышцах. У больных с синдромом Лериша, ассоциирующимся с тяжелым поражением аорты и подвздошных артерий, характерно наличие билатеральной «высокой перемежающейся хромоты», сопровождающейся импотенцией и глобальной атрофией нижних конечностей.

Развитию дискомфорта в нижних конечностях во время физической нагрузки у пациентов с ЗПА способствуют многочисленные факторы. Гемодинамически значимые артериальные стенозы могут лишь минимально снижать в покое артериальное давление и кровоток в нижних конечностях, тогда как при нагрузке градиент давления через область стеноза повышается. Кровоток в нижней конечности может еще больше снижаться вследствие экстравазкулярной компрессии, оказываемой работающими мышцами, и отсутствия опосредованной через кровоток вазодилатации в атеросклеротических артериях. Дискомфорт в конечности может быть связан с активацией локальных хеморецепторов вследствие накопления лактата или других метаболитов на фоне ишемии.

**Таблица 1**  
**Дифференциальная диагностика возникающей при нагрузке боли в икроножной мышце**

---

Обструктивное заболевание артерий
Неврогенная псевдохромота
Венозная хромота
Заболевания мышц

---

Начальный и абсолютный пороги перемежающейся хромоты лучше всего определяются по показателям скорости ходьбы и степени наклона поверхности. На дистанцию, которую может пройти больной, влияют состояние окружающей среды (в частности, температура воздуха и наличие ветра), тренированность, а также вовлечение мышечных групп в менее ишемизированных зонах; на все эти факторы можно потенциально влиять с лечебной целью для поддержания оптимального состояния сердечно-сосудистой системы.

### **Критическая ишемия нижней конечности**

Когда в состоянии покоя не обеспечиваются минимальные питательные потребности кожи, мышц, нервов и костей, возникают *ишемическая боль в состоянии покоя, изъязвления и гангрена*, и все эти факторы трансформируются в плохой прогноз. Клинически ишемия нижней конечности в состоянии покоя сначала манифестируется в кожных тканях стопы, где факторы, регулирующие перфузию, отличаются от факторов, регулирующих кровообращение в икроножных мышцах. Рефлекторная, опосредованная через симпатическую нервную систему вазоконстрикторная активность может снижать кровоток в области стопы даже в состоянии ишемии. При возникновении некроза тканей в типичных случаях имеется тяжелая боль, которая усиливается ночью при повышенном положении конечности и снижается в вертикальном положении. На поздних стадиях нейропатии изъязвление и гангрена могут не сопровождаться болью. Другие симптомы ишемии в покое включают гипестезию, чувствительность к холоду, мышечную слабость, тугоподвижность суставов и контрактуры.

При тяжелой ишемии такого типа обычно требуется выполнение ангиографического исследования и проведение чрескожной ангиопластики или хирургической реваскуляризации. Когда выполнение указанных процедур невозможно, обычно развивается гангрена, ведущая к ампутации, хотя были описаны случаи ремиссии даже на этой, далеко зашедшей стадии заболевания. В США критическая ишемия нижней конечности ежегодно приводит к выполнению около 150 000 ампутаций, и показатели периоперационной смертности составляют от 5 до 10% при ампутации ниже колена и до 50% при ампутации выше колена.

### **Острая артериальная окклюзия**

Основными причинами острой артериальной окклюзии являются травма, артериальный тромбоз и артериальные эмболии. Травматическая окклюзия обычно ассоциируется с внешней компрессией, пересечением или лацерацией артерий. Все чаще клинический спектр травматических артериальных окклюзивных заболеваний включает ятрогенные случаи, которые в большинстве случаев ассоциируются с внутрисосудистой диагностической или терапевтической катюляцией. Атравматическая острая артериальная окклюзия включает системную эмболию, обычно кардиогенную, но иногда источником эмболии могут быть муральные тромбы, образовавшиеся в пределах

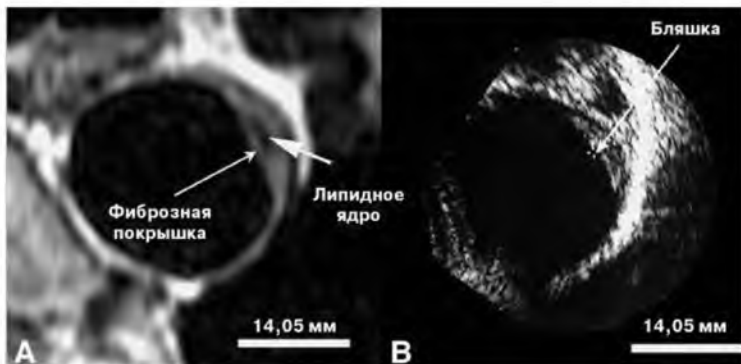
аневризм аорты, а также тромбы, возникающие в местах хронических атеросклеротических поражений или при других заболеваниях, поражающих артерии. Системные нарушения коагуляции, ассоциирующиеся с артериальным тромбозом, включают те, которые ассоциируются с антикардиолипидными антителами, циркулирующими волчаночными антителами и гепарин-ассоциированной тромбоцитопенией.

### **Артериальные эмболии**

Приблизительно 85% системных артериальных эмболий происходят из тромбов, находящихся в камерах левой половины сердца. Половина случаев артериальных эмболий вызвана фибрилляцией предсердий с образованием тромбов в левом предсердии, а образование тромбов в полости левого желудочка лежит в основе большинства оставшихся случаев. Дополнительными источниками эмболий являются инфекционный (особенно грибковый) эндокардит, опухоли сердца, инвазивные заболевания легочной венозной системы, muralные тромбы в пределах аневризм аорты, изъязвление проксимальных атеросклеротических бляшек, сосудистые обходные шунты, артериит и травматическое повреждение артерий.

Источники микроэмболий атеросклеротическим материалом, состоящим из липидов и тромбогенного материала, могут располагаться в аорте или более дистальных артериях и вызывать окклюзию небольших дистальных артерий нижних конечностей. Источник может находиться в аневризме аорты или большой артерии либо в неоднородном изъязвлении диффузно пораженных атеросклерозом артерий, которые не дилатированы. Такие атеросклеротические повреждения были выявлены с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (рис. 3) (31). Синдром *атероэмболий*, который при поражениях стопы часто называют «синдромом синего пальца», характеризуется наличием с одной или с двух сторон болезненных цианотических пальцев при наличии пальпируемой пульсации в области стоп (рис. 4). В процесс часто вовлекаются латеральные и подошвенные области стопы, и он проявляется как ретикулярная асфиксия и петехии на стопах и ногах. Фиолетовые участки при надавливании часто бледнеют, а окружающая кожа может выглядеть, как при нормальной перфузии. В результате эмболической окклюзии небольших внутримышечных артерий часто отмечают боль в области икроножных мышц и повышенную чувствительность при их пальпации. Лихорадка, эозинофилия и повышение скорости оседания эритроцитов могут свидетельствовать о воспалительной реакции на атероэмболию, которую может быть сложно дифференцировать от острого васкулита.

Атероэмболии свидетельствуют о наличии физически нестабильных проксимальных атеросклеротических бляшек, которые обуславливают повышенный риск развития острой тромботической артериальной окклюзии. Степень этого риска зависит от диаметра вовлеченного в процесс артериального сегмента и других факторов, влияющих на кровоток. Таким пациентам должна быть назначена антитромботическая терапия ингибитором тромбоцитов или антикоагулянтным препаратом. Хотя иногда эффективными могут быть ангиопластика и установка стента, внутрисосудистая катетеризация сама по себе может спровоцировать эмболию. Наиболее кардинальным подходом к лечению является удаление источника или исключение его из кровообращения. Когда имеется ишемия нижних конечностей, зачастую требуется хирургическое вмешательство с установлением аортобифemorального обходного шунта. Альтернативный подход состоит в аксиллобифemorальном экстраанатомическом обходном шунтировании с перевязкой наружных подвздошных артерий проксимально от места анастомоза.



**Рис. 3.** Изображения фиброатероматозной бляшки в аорте размером 4,5 мм, полученные при магнитно-резонансной томографии, T2-взвешенной (А) и при трансэзофагеальной эхокардиографии (Б). Показана эксцентрическая бляшка с фиброзной покрывкой и избыточным липидным ядром. (Из источника 84.)

Когда возникает эмболия в почки, может требоваться более проксимальная хирургическая реконструкция аорты. Риски, ассоциирующиеся с проксимальными вмешательствами на аорте, очень высоки, особенно когда тяжелый атеросклероз вовлекает аорту на всем ее протяжении и сопровождается злокачественным синдромом церебральной, мезентериальной ишемии и ишемии конечностей.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Боль в икроножных мышцах при физической нагрузке может вызываться как неатеросклеротическими обструктивными заболеваниями артерий, так и состояниями, не связанными с артериальным кровообращением (табл. 1). К последним относится *нейрогенная хромота* (форма люмбосакральной радикулопатии), при которой физическая нагрузка провоцирует раздражение нервного корешка и возникновение боли, иррадиирующей в задние области нижней конечности. Характерным симптомом является боль после прохождения всего лишь нескольких шагов. При этом состоянии не наблюдаются прогрессирования до развития ишемии в покое; больной чувствует облегчение при наклоне вперед, и симптомы можно воспроизвести, попросив пациента поднять выпрямленную ногу.

*Венозная хромота* иллюстрирует роль венозного давления как фактора регионального сопротивления кровотоку. Боль в области нижней конечности при физической нагрузке (особенно возле медиального аспекта ноги над лодыжками) возникает вследствие недостаточности мышечно-венозного насосного механизма, который в норме снижает дистальное венозное давление во время нагрузки. Венозная гипертензия способствует повышению локального сосудистого сопротивления, что приводит к ишемии при физической нагрузке. Венозная хромота встречается нечасто и обычно возникает у пациентов с сопутствующей артериальной недостаточностью.

У пациентов с *синдромом Макардля (McArdle)* отмечают накопление метаболитов в скелетных мышцах вследствие дефицита фосфоорилазы, что приводит к непереносимости физической нагрузки при отсутствии субстрата, индуцирующего



**Рис. 4.** Типичный внешний вид атероматозной эмболии в область стопы. Имеется ретикулярная асфиксия вдоль латерального аспекта стопы и цианоз нескольких пальцев. (Из источника 85.)

ишемию. С подобными метаболитами, которые включают молочную кислоту, но не ограничиваются ею, связывают боль при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие обструктивного заболевания артерий.

Обструктивные заболевания артерий (за исключением атеросклероза), которые могут вызывать перемежающуюся хромоту, включают фиброзномышечную дисплазию (ФМД), облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера [Buerger]) и другие артерииты, артериальные туннельные синдромы (чаще всего вызываются сдавлением артерий икроножными мышцами) и экстравакулярные компрессионные повреждения, адвентициальные кисты и опухоли, а также последствия тромбозов (табл. 2). Наиболее распространенным из этих заболеваний является *фиброзномышечная дисплазия* — гиперпластический патологический процесс, обычно поражающий среднего размера и малые артерии у белых женщин (32). Чаще всего в процесс вовлекаются почечные и сонные артерии, но он также был описан в мезентериальных, коронарных, подключичных и подвздошных артериях. Описаны три гистологических варианта заболевания, в зависимости от того, в каком слое артериальной стенки преобладают нарушения. Медialная фиброплазия, наиболее распространенная форма ФМД, ангиографически характеризуется картиной «бусинки на веревке», представляющей множественные утолщенные фиброзно-мышечные гребни (складки), чередующиеся с зонами истончения артериальной стенки. Этиология данного процесса неизвестна, но концепции патогенеза включают влияние женских половых гормонов, сосудистую микротравму и генетические факторы. Естественное течение этого процесса в артериях нижних конечностей установлено не так четко, как в почечных и сонных артериях, где в трети случаев на протяжении 5 лет возникает прогрессирование стеноза. Клинические проявления подобны атеросклерозу: перемежающаяся хромота, боль в покое, похолодание конечности, цианоз и даже возникновение микроэмболий. Кроме хирургических методов реконструкции при лечении ФМД применялись методы чрескожной ангиопластики. Успешно выполнялась баллонная дилатация как с установлением

**Таблица 2**  
**Дифференциальная диагностика**  
**обструктивного заболевания артерий**

---

Облитерирующий артериосклероз  
Фиброзномышечная дисплазия  
Васкулит  
Попадание сосуда в туннель или его компрессия  
Адвентициальные кисты или опухоли  
Тромбоз и эмболия

---

**Таблица 3**  
**Трофические признаки ишемии у пациентов с периферическим**  
**заболеванием артерий нижних конечностей**

---

Хроническое обструктивное заболевание артерий  
Потеря оволосения  
Подкожная атрофия  
Утолщение ногтей  
Покраснение в зависимом положении  
Острая ишемия  
Изъязвление  
Петехии  
Чувствительность икроножных мышц при пальпации  
Отек в зависимом положении

---

внутрисосудистых стентов, так и без них, при этом использовалось относительно низкое давление при раздувании баллона.

Заболевание Бюргера (облитерирующий тромбоангиит) — неатеросклеротическое сегментарное воспалительное облитерирующее заболевание, чаще всего поражающее артерии среднего и малого размера, а также вены как в верхних, так и нижних конечностях (33). Хотя раньше считалось, что заболевание возникает лишь у молодых мужчин, в недавних клинических исследованиях около трети случаев отмечено у женщин. Большинство пациентов являются злостными курильщиками. Этиологически важной считается антигенная перекрестная реактивность между III типом сосудистого коллагена и компонентом табачного дыма (34). Достаточно характерные патологические данные позволяют отличить это заболевание от других окклюзивных заболеваний артерий. Успешная терапия требует прекращения курения.

### **ФИЗИКАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

*Трофические признаки* хронической ишемии нижней конечности включают атрофию подкожных тканей, ломкость ногтей на пальцах стоп, потерю волос, бледность кожных покровов, похолодание конечности, а также покраснение кожи при зависимом положении конечности (табл. 3). Другие видимые изменения отображают симпатическую денервацию и сенсорно-моторную нейропатию. Тяжелая ишемия приводит к образованию петехий, регионального отека, чувствительности при пальпации, изъязвлениям или гангрене. Уровень артериальной обструкции может быть определен при пальпации пульса на бедренной, подколенной, задней большеберцовой и задней артерии стопы. Выявленный при аускультации шум над артерией свидетельствует о турбулентном кровотоке, но не позволяет определить тяжесть стеноза.

Кожная перфузия может быть оценена по цвету и температуре стопы при ее поднятии выше уровня сердца в покое, а также после физической нагрузки. О степени

**Таблица 4**  
**Тесты с поднятием конечности и удержанием ее**  
**в зависимом положении при оценке ишемии**

	Восстановление цвета (с)	Венозное наполнение (с)
Норма	10	10–15
Адекватные коллатерали	15–25	15–30
Тяжелая ишемия	>35	>40

**Таблица 5**  
**Неинвазивная инструментальная оценка**  
**заболевания периферических артерий**

Допплеровская сфигмоманометрия
Сегментарные измерения давления
Регистрация пульсового объема
Венозно-окклюзивная плетизмография
Радионуклидное картирование
Дуплексная ультразвуковая визуализация
Магнитно-резонансная ангиография
Компьютерно-томографическая ангиография

коллатеральной перфузии можно судить по скорости возвращения гиперемической окраски и венозного наполнения стопы после ее возвращения в зависимое положение (табл. 4). Когда это не отвечает минимальным потребностям тканевой перфузии, часто появляются кожные изъязвления. *Артериальные изъязвления*, вызванные поражением артерий, часто имеют небольшой диаметр (от 3 до 5 мм), неровные границы и бледное основание, обычно вовлекают кончики пальцев стоп и область пятки, в типичных случаях болезненны при поднятии стопы и причиняют больше всего страданий больному ночью. Клиническое течение этих изъязвлений часто состоит в быстром прогрессировании до обширной гангрены. Вазоспазм может вызвать ишемию кожи, приводящую к изъязвлению пальцев при *феномене Рейно* или хроническом *ознобе*. У пациентов с диабетом, склонных к комбинированной периферической сенсорной нейропатии и ишемическому поражению конечностей, часто развиваются глубокие *нейротрофические язвы* вследствие травмы или давления на подошвенную поверхность стопы. У пациентов с тяжелой гипертензией имеется тенденция к возникновению возле латеральной лодыжки болезненных *язв Гайнса (Hines)*, связанных с облитерацией артериол. *Язвы при васкулите* характеризуются утолщением артериол как с тромбозом, так и без него. Гематологические нарушения, такие как гемоглобинопатии, наследственный сфероцитоз, диспротеинемии и миелопролиферативные заболевания, ассоциируются с инфарктом кожи, венозным тромбозом и микрососудистой окклюзией. *Хронический венозный стаз* обычно вызывает вялотекущие или рецидивирующие изъязвления в районе медиальной лодыжки, более болезненные в зависимом положении стопы, что помогает отличить их от изъязвлений, возникающих вследствие заболевания артерий. С изъязвлениями кожи на нижних конечностях также ассоциируется множество системных заболеваний, таких как опухоли (например саркома Капоши), сифилитический шанкр и гумма, туберкулезный *lupus vulgaris*, а также гангренозная пиодермия. Искусственные и травматические изъязвления также могут имитировать изъязвления, вызванные обструктивным заболеванием артерий (35).



## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА (табл. 5) Допплеровская сфигмоманометрия

*Допплеровская сфигмоманометрия* стала частью первичного обследования сосудов, выполняемого у кровати больного. С ее помощью определяется ИДЛП. В норме систолическое артериальное давление в области лодыжки превышает таковое на плечевой артерии. Показатель ИДЛП  $\leq 0,9$  свидетельствует о гемодинамически значимой артериальной обструкции проксимально от места наложения на ногу манжеты тонометра. Обычно у пациентов с обструктивным заболеванием, но при отсутствии симптомов ИДЛП превышает 0,9; показатели индекса между 0,5 и 0,9 в покое типичны для пациентов с перемежающейся хромотой, а показатели ниже 0,5 зачастую ассоциируются с ишемической болью в покое, изъязвлениями и гангреной, угрожающими жизнеспособности конечности (рис. 5).

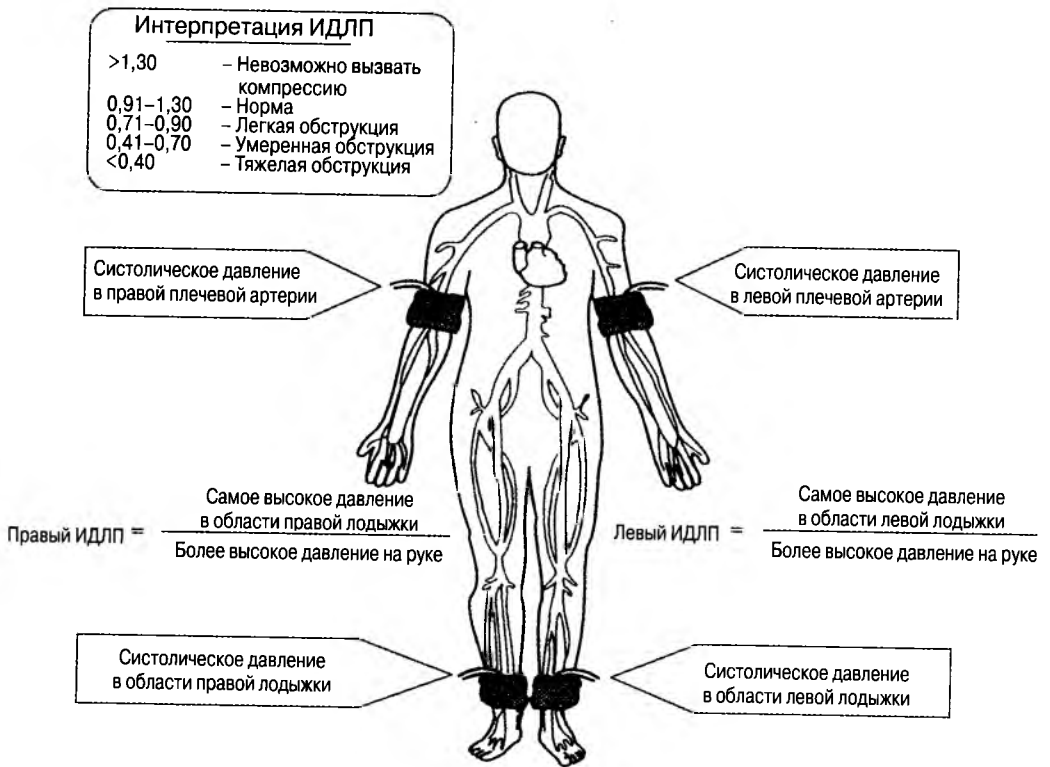
Выраженный кальцинированный атеросклероз артерий, находящихся под манжетой тонометра, противодействует компрессии, приводя к переоценке регионального перфузионного давления. Это составляет основное ограничение сфигмоманометрии и может ложно повышать показатели ИДЛП у пациентов с диабетом и конечной стадией заболевания почек. Показатели ИДЛП могут быть нормальными в покое, несмотря на гемодинамически значимые артериальные стенозы, но они снижаются после выполнения икроножными мышцами физической нагрузки. Показатели систолического артериального давления в области лодыжки ниже 90 мм рт. ст. являются типичными для пациентов с перемежающейся хромотой, а показатели ниже 60 мм рт. ст. типичны для ишемии конечности в покое, сопровождающейся изъязвлениями (36).

### Сегментарные измерения давления

Чтобы локализовать сегментарные артериальные стенозы, манжету тонометра накладывают на различных уровнях нижней конечности и определяют показатели артериального давления, основываясь на принципе, что давление снижается дистально от места обструкции. *Сегментарные измерения давления* имеют те же ограничения, что и доплеровская сфигмоманометрия. Сегментарные компрессионные манжеты, комбинируемые с доплеровским ультразвуковым прибором *фотоплетизмографом* или другими детекторами кровотока, подвержены ошибке, связанной с ригидностью артерий.

*Регистрация пульсового объема* позволяет преодолеть некоторые из этих ограничений. Амплитуда волны пульсового объема отражает локальное артериальное давление, податливость сосудистой стенки, число артериальных сосудов ниже уровня манжеты и тяжесть атеросклеротического заболевания. Нормальный пульс характеризуется резким подъемом в систолу, быстро достигающим своего пика, а после этого — медленным снижением в направлении изолинии. Эта нисходящая кривая курсирует в направлении изолинии и обычно содержит дикротическую зазубрину, а также вторичную волну, находящуюся на середине пути между пиком и изолинией. Пульсовая волна, зарегистрированная дистально от места артериальной обструкции, более округлена, наклон анакроты уменьшен, пик достигается с замедлением, ветка катакроты снижается более постепенно, и дикротическая волна обычно утеряна.

Преимущество регистратора пульсового объема в том, что он позволяет обнаружить искривления контура пульсовой волны даже у пациентов с кальцинированными артериями. Пульсовые волны выглядят сниженными и измененными даже в тех случаях, когда невозможно вызвать компрессию артерии. *Индекс пульсативности*, представляющий отношение амплитуды пульса к среднему объему, полученному



**Рис. 5.** Измерение индекса давления лодыжка-плечо (ИДЛП).

с помощью расчета интеграла волны, является патологически низким, даже когда показатели систолического давления ложно повышены. Ценность этих наблюдений усиливается при проведении теста с нагрузкой, который также обеспечивает количественную оценку функциональной способности. Кроме этого, проведение теста с нагрузкой позволяет врачу отличить ЗПА от патологий, вызывающих подобные симптомы, поскольку ИДЛП после нагрузки снижается у пациентов с обструктивным заболеванием артерий.

### **Ультразвуковая визуализация и доплеровская оценка скорости кровотока**

*Допплеровский анализ скорости кровотока* в нормальных артериях обнаруживает трехфазный сигнал. Быстрое ускорение до достижения пика систолической скорости возникает при наличии узкого спектра частот на доплеровской кривой кровотока, конечно-систолическое замедление кровотока завершается его протодиастолической реверсией, и антеградный кровоток возобновляется в середине диастолы. С возрастом пиковые систолические скорости уменьшаются. Если артериальная обструкция расположена проксимально к месту размещения датчика, то наблюдается трансформация доплеровской кривой вследствие потери реверсивного компонента кровотока и ослабления всех частей спектра с замедленным достижением пика и сниженной амплитудой кривой.

В *дуплексных ультразвуковых аппаратах* комбинируется двухмерная визуализация и импульсно-волновая доплерография. Это позволяет оценивать configura-

цию стенки артерии и локализовать пробный объем импульсного доплера в местах стеноза. Кровоток в месте стеноза ускоряется и наблюдается турбулентность в виде спектрального расширения скоростей, по сравнению с узким ободом доплеровской кривой, выявляемой при нормальном кровотоке. Компьютерные системы для вычисления скоростей клеток крови позволяют точно определять мгновенные градиенты давления и на основании последних — степени стенозов (37). Дуплексное сканирование — более чувствительный и специфичный метод, по сравнению с сегментарными измерениями давления, для выявления рестенозов после инвазивных сосудистых процедур.

Неинвазивные методы оценки сосудов являются предметом многих неправильных представлений, и это приводит к их несоответствующему применению. Данные неинвазивных исследований могут неправильно использоваться при определении показаний для специфических терапевтических процедур. В то же время, при клинических решениях лучше основываться на симптомах и физикальной оценке состояния конечности. Неинвазивная оценка сосудов отражает тяжесть ишемии, вклад имеющихся в артерии стенозов в общую симптоматику со стороны конечности, а также гемодинамическую значимость стенозов в разных точках артерии. Важно подчеркнуть, что при формулировании решений относительно ведения пациента результаты неинвазивных методов исследования помогают принять правильное решение, а не заменяют медицинский анамнез, физикальное исследование и клиническое суждение.

### **Магнитно-резонансная ангиография**

*Магнитно-резонансная (МР) ангиография* позволяет избежать катетеризации артерии и экспозиции к йодированному контрастному материалу, а также может идентифицировать ветки, отходящие от основной артерии, не визуализирующиеся при обычной ангиографии (38). В настоящее время появляются методы МР визуализации, позволяющие охарактеризовать стенку артерии и атеросклеротические бляшки. В магнитном поле молекулы воды приводятся в возбуждение посредством применения радиочастотного импульса, генерирующего вторичный определяемый сигнал, измеряемый с помощью цифровых методов и представляемый в виде изображений, позволяющих различить тонкие детали архитектуры ткани и ее состав. Размеры и состав бляшек оценивают с помощью T1-взвешенных, протонной плотности и T2-взвешенных изображений. Кроме того, в настоящее время разрабатываются методики кино МР ангиографии в реальном времени. В настоящее время методы МР визуализации ограничиваются оценкой рестенозов в артериях после ангиопластики и стентирования.

### **Контрастная ангиография**

Установление диагноза обструктивного заболевания артерий обычно не требует применения инвазивных методик, и у большинства пациентов с перемежающейся хромотой ангиография проводится не должна. *Контрастная ангиография* показана для картирования распространенности и локализации патологии артерий перед процедурой реваскуляризации. Такое обследование необходимо пациентам, у которых диагноз остается сомнительным, или как прелюдия к сосудистому вмешательству, когда консервативные подходы не дают удовлетворительного ответа. Инъекция в аорту контрастного материала у пациентов с окклюзирующим заболеванием аорты и подвздошных артерий может выполняться посредством *ретроградного трансфеморального, транслюбарного или трансаксиллярного подхода*.

Инъекция контрастного материала в аорту обеспечивает визуализацию аорты и проксимальных артерий нижних конечностей. Однако четкое определение состояния кровообращения дистально от трифуркации подколенной артерии может быть скомпрометировано вследствие разведения проксимально введенного контраста. У пациентов с обструктивным поражением бедренных и подколенных артерий антеградная или ретроградная трансфеморальная ангиография может быть ограничена лишь пораженной конечностью. При этом получают четкую картину дистального артериального русла.

Усиленная компьютером *дигитальная (цифровая) субтракционная ангиография* полезна у пациентов с локализованным стенозом, либо для сведения к минимуму объема введенного контрастного материала, либо для улучшения разрешающей способности изображения. Эта методика может применяться посредством внутривенной либо внутриартериальной инъекции контрастного материала, особенно для послеоперационной оценки анастомозированных сегментов, но не является эффективным средством визуализации больших участков артериального русла.

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Принципы лечения пациентов с ЗПА включают меры, направленные на защиту пораженных тканей, сохранение функциональной способности больного, замедление или приостановку прогрессирования заболевания, предупреждение острого артериального тромбоза, возобновление кровотока и снижение смертности пациентов. Эти принципы могут быть систематизированы как локальные меры, лечение ассоциированных факторов риска, медикаментозная терапия перемежающейся хромоты и применение антитромбоцитарных средств.

### *Локальные меры*

*Локальные меры*, направленные на профилактику повреждения кожных покровов и инфекции, особенно важны у пациентов с диабетом и выраженным нарушением перфузии. Стопы должны содержаться в чистоте. Увлажняющие кремы, роль которых состоит в предупреждении образования трещин, нужно выбирать таким образом, чтобы избежать раздражающих эффектов. Хорошо подобранная обувь снижает риск индуцированного давлением некроза. Рекомендуются применение носков и чулков, сделанных из абсорбирующих волокон. Необходима частая оценка кожи стоп для своевременного лечения незначительных повреждений. Эластические поддерживающие чулки могут ограничивать кожный кровоток, и их нужно избегать. У пациентов с ишемией конечности в покое применение таких консервативных мер, как позиционирование пораженной конечности ниже уровня сердца, повышает напряжение кислорода в ишемизированных тканях. При наличии отека конечность должна находиться в горизонтальном положении, что способствует заживлению. Пятки нужно защищать от надавливания на простыни с помощью мягких прокладок. Доску на ножном конце кровати нужно обкладывать одеялом, чтобы снизить риск травмы стоп. Изолирование пальцев стоп друг от друга хлопчатобумажной тканью помогает защитить пальцы от трения вследствие опрелостей. Рекомендуется содержать стопы в умеренном тепле, чтобы свести к минимуму вазоконстрикцию. Антимикробная терапия грибкового онихолизаиса уменьшает вероятность повреждения кожи и возникновения суперинфекции. Препараты местного действия нужно использовать с осторожностью, чтобы избежать возникновения воспалительных реакций. При наличии открытых ран нужно выполнять посевы и выполнять рентгенограммы пораженных конечностей, чтобы выявить возможный остеомиелит.

Применение антибиотиков менее эффективно, когда нарушена их доставка к ишемизированным тканям. От пассивной физической терапии можно переходить к постепенному утяжелению и увеличению дистанции ходьбы, но при этом внимательно следя за стопами, правильно подобрав обувь и используя мягкие хлопчатобумажные носки или чулки.

### **Модификация факторов риска**

Модификация ассоциированных факторов риска снижает вероятность прогрессирования атеросклероза, о чем уже говорилось в начале этой главы. Поэтому внимание должно быть направлено на коррекцию дислипидемии, лечение диабета, контроль гипертензии, прекращение курения и интенсификацию режима физических нагрузок.

### **Лечение дислипидемии**

Липидоснижающая терапия с помощью ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) оказывает благоприятные эффекты у пациентов с перемежающейся хромотой (39). Кроме улучшения профиля липидов, терапия статинами способствует увеличению дистанции, которую могут пройти пациенты с ЗПА, и снижению риска развития новой или ухудшения течения уже имеющейся перемежающейся хромоты (40–42).

### **Лечение диабета**

Интенсивный контроль уровня глюкозы крови снижает частоту возникновения микрососудистых осложнений, но данных относительно эффективности влияния этой стратегии на прогрессирование и осложнения периферического атеросклероза недостаточно (43). В исследовании UKPDS агрессивный контроль уровня глюкозы крови не ассоциировался со статистически значимым снижением частоты инфарктов миокарда, ампутаций и смерти, ассоциированных с ЗПА (44).

### **Лечение гипертензии**

Метаанализ показал, что антигипертензивная терапия обеспечивает снижение риска развития инсульта примерно на 40%, инфаркта миокарда — на 10–15%. Однако количественная оценка специфических эффектов терапии на периферические проявления атеросклероза не выполнялась (45). Лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом ассоциировалось с относительным снижением риска инсульта, инфаркта миокарда и смерти на 27% в подгруппе пациентов с ЗПА, вовлеченных в исследование HOPE (46).

### **Прекращение курения**

Клинический прогноз пациентов с обструктивным заболеванием артерий нижних конечностей, очевидно, зависит от курения. Среди курильщиков с перемежающейся хромотой у 11% пациентов, продолжавших курить, в последующем потребовалась ампутация, тогда как среди больных, прекративших курение, этот показатель равнялся нулю (47). Пациенты с перемежающейся хромотой, бросившие курить, имеют в два раза лучшие показатели выживания через 5 и 10 лет, по сравнению с теми, кто не избавился от этой вредной привычки (48, 49).

### **Программа физических нагрузок**

Программа физических нагрузок улучшает способность проходить дистанцию, а также общую функциональную способность пациентов с обструктивным забо-

лением артерий на протяжении нескольких месяцев. Однако в большинстве исследований не было показано последовательного улучшения измеряемых индексов перфузии, и данные хорошо контролируемых проспективных исследований ограничены (50). Исследования, проведенные на животных, у которых искусственно создавалась артериальная обструкция, поддерживают точку зрения, что регулярная мышечная нагрузка увеличивает развитие коллатералей. В то же время в клинической ситуации функциональное улучшение может зависеть от других факторов, касающихся метаболизма в мышцах и эргономики.

### **Лечение гипергомоцистеинемии**

Гипергомоцистеинемия тесно связана с периферическим атеросклерозом. Лечение комплексом витаминов группы В, включая фолиевую кислоту, пиридоксин и цианокобаламин, снижает уровни гомоцистеина. Однако отсутствуют убедительные данные относительно влияния лечения на клинические последствия атеросклероза.

### ***Медикаментозная терапия, направленная на ослабление ишемии и перемежающейся хромоты***

#### **Вазодилататоры**

Несмотря на то, что вазодилататоры эффективны при лечении пациентов со стенокардией, они не имеют положительного влияния относительно ослабления перемежающейся хромоты. У пациентов с ишемией конечности целью лечения является увеличение способности мышц выполнять работу. Обструктивное поражение артерии, вызывающее критический стеноз, ограничивает кровоток к мышцам и тканям конечности и снижает дистальное перфузионное давление. В ответ на возрастание метаболических потребностей при физической нагрузке внутримышечные артериолы в норме дилатируются. У пациентов с проксимальным стенозом артерии способность к увеличению кровотока ослаблена и дистальное давление во время нагрузки снижается. Этот процесс приводит к накоплению ишемических метаболитов, являющихся медиаторами перемежающейся хромоты. Фактически происходит коллапс дистальных артерий и артериол под влиянием компрессионной силы работающих скелетных мышц, и путем применения артериальных вазодилататоров не удается ослабить этот механизм.

В истории лечения заболевания артерий нижних конечностей были случаи, когда медикаментозные препараты на определенное время становились популярными, а после этого предавались забвению, когда в адекватных исследованиях подтверждалась их неэффективность. В таких клинических исследованиях оценивались  $\beta$ -адренергические агонисты,  $\alpha$ -адренергические антагонисты, нитраты и другие вазодилататоры. Ни один из вазодилататоров не увеличивал сниженный существенной артериальной обструкцией кровоток в работающих скелетных мышцах, не ослаблял симптомов перемежающейся хромоты и не улучшал объективных параметров способности к выполнению физической нагрузки (51).

#### **Фармакологическое усиление коллатерального кровотока**

Альтернативной тактикой для пациентов с обструктивным заболеванием больших артерий нижней конечности является усиление коллатеральной перфузии. Это лежит в основе использования селективного антагониста серотонина *кетансерина*, увеличивавшего коллатеральный кровоток у пациентов с обструктивным поражением артерий нижних конечностей. Однако в многоцентровом исследовании с участи-

ем пациентов с перемежающейся хромотой через 1 год после лечения кетансеринем в группе активного лечения, по сравнению с плацебо, не наблюдалось улучшения толерантности к нагрузке (тредмил-тест) (52).

### ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

У многих пациентов с атеросклеротическим заболеванием имеются нарушения реологии крови. С целью улучшения способности проходить дистанцию у пациентов с перемежающейся хромотой, связанной с обструктивным заболеванием артерий нижних конечностей, применяется *пероральный пентоксифиллин*. Такая практика поддерживается положительными результатами, полученными в нескольких клинических исследованиях (53). После лечения пентоксифиллином *in vitro* выявляли частичную коррекцию патологически сниженной эластичности эритроцитов крови у пациентов с перемежающейся хромотой, а также сообщали о повышении напряжения кислорода в скелетных мышцах в покое. Однако у пациентов с перемежающейся хромотой, леченных пентоксифиллином, в исследованиях *in vivo* не было убедительно показано улучшения текучести крови. Также в исследовании пациентов со стабильной перемежающейся хромотой не было достигнуто снижение сосудистого сопротивления во время реактивной гиперемии после назначения пентоксифиллина, по сравнению с плацебо. Эти результаты позволяют предположить, что гемореологические эффекты препарата не были достаточными для снижения сопротивления кровотоку. На самом деле, для пентоксифиллина положительный клинический эффект окончательно не продемонстрирован (54).

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

*Цилостазол*, ингибитор фосфодиэстеразы III, имеющий вазодилатирующие, антитромбоцитарные и ингибиторные эффекты на сосудистые гладкомышечные клетки, был одобрен FDA в 1999 году для лечения пациентов с перемежающейся хромотой. Механизм эффективности этого препарата до конца не понятен. Цилостазол сравнивался с плацебо в 8 клинических исследованиях с участием более 2000 пациентов, а также в двух исследованиях с применением пентоксифиллина (единственный другой препарат, одобренный в США для лечения пациентов с перемежающейся хромотой). Первичными конечными точками были дистанция, которую пациенты могли пройти на тредмиле до начального возникновения боли в ногах (дистанция начальной хромоты, ДНХ), и дистанция до возникновения непереносимой боли (абсолютная дистанция хромоты, АДХ). В шести из восьми исследований ДНХ и АДХ были существенно улучшены при лечении цилостазолом, по сравнению с плацебо. В одном исследовании цилостазол имел преимущества перед пентоксифиллином; в другом сравнении с пентоксифиллином ни один из препаратов не имел преимуществ перед плацебо (55). В целом, цилостазол в дозе 100 мг два раза в день был более эффективен, чем в более низкой дозе — 50 мг два раза в день. Отсутствуют данные относительно влияния на отдаленные результаты лечения, такие как сохранение жизнеспособности конечности, скорость прогрессирования заболевания и др. Несколько других ингибиторов фосфодиэстеразы (таких как милринон и веснаринон) ассоциировались с повышенной смертностью, при использовании в качестве инотропных средств у пациентов с тяжелой (III–IV класса по NYHA) застойной сердечной недостаточностью, и цилостазол в настоящее время противопоказан у пациентов с анамнезом сердечной недостаточности (56).

Имеются сообщения, что *L-карнитин пропионил* облегчает трансфер ацетилированных соединений и жирных кислот через митохондриальные мембраны, что

приводит к повышению запасов энергии в клетке. Накопление ацилкарнитинов в ишемизированной скелетной мышце коррелирует с ухудшением способности выполнять физическую нагрузку и может отражать патологический окислительный метаболизм (57). В качестве механизма, через который прием L-карнитин пропионилла улучшает способность пациентов с перемежающейся хромотой проходить дистанцию, предполагается повышенное наличие субстрата в организме. В пользу этого свидетельствуют результаты Европейского многоцентрового исследования. Но они не были подтверждены в разных популяциях пациентов, и поэтому необходимо проведение исследований с большим количеством пациентов (58).

Продолжается дискуссия относительно механизма, через который простагландин E1 (PGE1) и простаглицин (PGE2), являющиеся мощными вазодилататорами и ингибиторами агрегации тромбоцитов, облегчают ишемическую боль в покое и способствуют заживлению язв. Внутривенные или внутриартериальные инфузии PGE1 и PGE2 оказывают положительные эффекты на кровоток и способность выполнять физическую нагрузку. Эти эффекты сохраняются в течение недель или месяцев, однако внутривенное назначение давало непостоянные результаты (59). Основным недостатком терапии простагландинами является короткий период полужизни препаратов. В настоящее время разрабатываются их пероральные аналоги. В целом, простаглицины могут обеспечивать временное облегчение ишемической боли в покое у пациентов с тяжелой артериальной недостаточностью. При этом эффект более выражен при внутриартериальном введении, но в настоящее время не известно, позволит ли этот вид лечения предупредить ампутацию у пациентов, не являющихся кандидатами на выполнение ревазуляризации.

Недавно проведены исследования нескольких новых препаратов, посвященных улучшению способности пациентов с ЗПА проходить дистанцию. Субстрат оксида азота L-аргинин увеличивал свободную от боли и общую пройденную дистанцию у пациентов с перемежающейся хромотой после двух недель приема (60). Авазимид, ингибитор ацилкоэнзим А-холестеринацилтрансферазы, назначавшийся в дозе 50 мг в день на протяжении 52 недель, позволил увеличить пройденную пациентами дистанцию, но эффект не достиг статистической значимости (61).

## **Ангиогенез**

Терапевтический ангиогенез состоит в назначении сосудистых факторов роста, обычно в виде рекомбинантного протеина или ДНК, с целью усиления коллатерального кровотока к ишемизированным тканям. Недавние клинические исследования ангиогенных факторов роста дали неубедительные результаты. Исследование TRAFFIC показало, что внутриартериальное введение рекомбинантного фактора-2 роста фибробластов увеличивало дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой (62). Однако исследование RAVE не выявило улучшения показателя максимального времени ходьбы у пациентов с ЗПА, получавших лечение внутримышечным сосудистым эндотелиальным фактором роста (63). В недавно проведенном исследовании инъекция в нижние конечности пациентов с ЗПА мононуклеарных клеток костного мозга улучшала ИДЛП, параметры оксигенации ткани (чрескожной оксиметрии) и показатели максимального времени ходьбы через 24 недели после имплантации (64).

## **Иммуномодулирующая терапия**

Недавно в клиническом исследовании было показано, что новая и проходящая этапы утверждения методика, известная как *иммуномодулирующая терапия* (ИМТ),



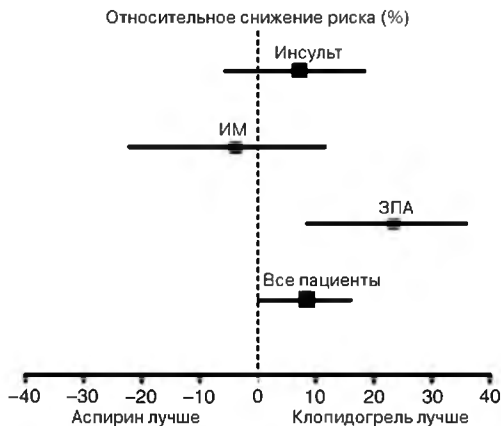
увеличивала дистанцию ходьбы у 70 пациентов с выраженным ограничением этого параметра (менее 100 м) (65). При этой методике больному вводится обработанная *ex vivo* аутологическая кровь с целью индукции каскада событий, позволяющих снизить сосудистое воспаление и замедлить прогрессирование атеросклероза. В настоящее время проводится значительно большее многоцентровое исследование этой методики под названием SIMPADICO.

### **Антитромботическая терапия**

Антитромботическая терапия должна рассматриваться как интегральная часть ведения пациентов с ЗПА. У пациентов с хроническим заболеванием цель состоит в том, чтобы предупредить прогрессирование облитерирующего процесса, приводящего к тромботической окклюзии артерий, снизить частоту коронарных и цереброваскулярных событий, а также смертность. После процедур реваскуляризации конечности целью терапии является предупреждение тромботических осложнений и сохранение восстановленной проходимости сосудов. У больных с острой артериальной окклюзией, возникшей вследствие эмболии или тромбоза, терапия направлена на предупреждение распространения тромба и повторных эмболий. Доступные терапевтические подходы включают *антикоагулянтные препараты, антитромбоцитарные препараты, тромболитики и прямые ингибиторы тромбина*. У пациентов высокого риска оправданы комбинированные подходы.

Нет убедительных доказательств того, что антитромботическая терапия позволяет изменить клиническое течение сосудистой недостаточности, связанной с облитерирующим атеросклерозом. В некоторых сообщениях высказывалось предположение о положительном эффекте антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов. Лишь недавно были получены данные о том, что антитромботическая терапия позволяет замедлить прогрессирование атеросклеротических бляшек. В двойных слепых исследованиях с участием нескольких сотен пациентов при серийных ангиографиях выявили меньшую скорость прогрессирования атеросклеротического процесса в артериях у пациентов, рандомизированно получавших антитромбоцитарные препараты (*аспирин или комбинацию аспирина и дипиридамола*), по сравнению с плацебо (66). Роль антитромбоцитарных препаратов в замедлении прогрессирования атеросклеротических бляшек была также установлена при более длительном периоде наблюдения у пациентов с поражением коронарных артерий.

Переменяющаяся хромата имеет большое прогностическое значение и в отношении других атеротромботических сердечно-сосудистых событий. Было убедительно доказано, что терапия аспирином снижает риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сосудистой смерти у пациентов с атеросклерозом. В исследовании АТС — метаанализе более 100 рандомизированных клинических исследований с участием более 70 000 пациентов, был сделан вывод, что аспирин снижает частоту сосудистых событий примерно на 25%, независимо от дозы (68). Частота нефатальных инфарктов миокарда и инсультов была снижена приблизительно на треть, тогда как случаев сосудистой смерти — примерно на 1/6 (67). Из базы данных исследования АТС были повторно оценены 9214 пациентов с ЗПА. Установлено, что антитромбоцитарная терапия обеспечивает снижение сосудистых событий на 23% (68). Производные тиаенопиридина *тиклопидин* и *клопидогрель* являются антагонистами тромбоцитарного рецептора аденозиндифосфата. В большом многоцентровом исследовании CAPRIE клопидогрель в дозе 75 мг в сутки сравнивали с аспирином в дозе 325 мг в сутки на протяжении среднего периода наблюдения 1,5 года у 19 185 пациентов с клиническими признаками атеросклероза (69). В исследовании



**Рис. 6.** Снижение относительного риска и 95% доверительный интервал по подгруппам заболеваний в исследовании CAPRIE. ИМ — инфаркт миокарда; ЗПА — заболевание периферических артерий. (Из источника 69.)

включали пациентов, переживших инфаркт миокарда или неинвалидизирующий инсульт, а также лиц с симптомным ЗПА; первичной конечной точкой была сумма случаев ишемического инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти. У пациентов, получавших лечение клопидогрелем, ежегодный риск развития первичных событий составил 5,32%, аспирином — 5,83% (статистически значимое снижение относительного риска на 8,7%). Большая часть положительного эффекта была достигнута у 6452 пациентов, включенных в это исследование на основании наличия ЗПА. У них относительное снижение риска развития первичных сосудистых событий составило 24% ( $p = 0,0028$ ) (рис. 6). Польза от комбинированного применения клопидогреля и аспирина, по сравнению с самим аспирином, в настоящее время проверяется у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая наличие ЗПА, в исследовании CHARISMA.

Данных в пользу длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ЗПА недостаточно. Частота ишемических событий была более низкой, а выживание — более высоким, по сравнению с контрольной группой, у отдельных пациентов, получавших антикоагулянтную терапию после выполнения бедренно-подколенного обходного шунтирования (70). У пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, ИДЛП снижался более постепенно и период проходимости шунтов увеличивался до 12 лет. Однако этого недостаточно, чтобы подтвердить замедление прогрессирования атеросклеротического сосудистого заболевания. Действительно, назначение пероральных антикоагулянтов 2690 пациентам с ЗПА, которым выполнялось инфраингвинальное обходное шунтирование, не снизило частоту окклюзии шунта, по сравнению с аспирином (71).

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ АНГИОГРАФИЯ

При выполнении транслюминальной дилатации с целью коррекции стенозов подвздошных артерий был достигнут существенный прогресс. Однако частота сохра-

нения проходимости артерий более низкая после выполнения процедуры с целью дилатации бедренных и подколенных артерий. Начальный и отдаленный успех этой процедуры связан с остротой ишемических симптомов, морфологическими признаками атеросклеротического сегмента (а именно, продолжительностью зоны обструкции, связью зоны обструкции с анатомическими точками отхождения артериальных веток и состоянием дистального участка артерии), а также коморбидными состояниями (например диабетом, активным курением). Опыт дилатации стенозированных артерий, находящихся дистально от места трифуркации подколенной артерии, был неудачным. Но в отдельных случаях успех процедуры повышается при использовании «управляемых» баллонных катетеров, предназначенных для дилатации коронарных артерий. Учитывая ограничения методик выполнения дилатации, были разработаны разнообразные альтернативные приспособления для выполнения реканализации артерий. В настоящее время эндоваскулярные методики, использующиеся для лечения облитерирующего атеросклероза, включают чрескожную атерэктомия, ангиопластику, стенты и тромболитиз.

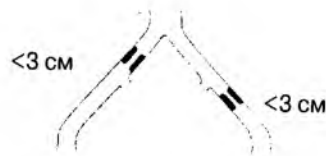
Чтобы снизить частоту формирования тромба и ассоциированный риск окклюзии в месте дилатации, перед катетерными процедурами баллонной ангиопластики рекомендуется проводить антитромботическую терапию. Принятая практика обычно состоит в назначении до процедуры аспирина в сочетании с тиклопидином или клопидогрелем, введении гепарина во время выполнения процедуры, а после этого — в назначении поддерживающей терапии аспирином или клопидогрелем. Несмотря на такую распространенную практику, положительные эффекты антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии в сочетании с чрескожными вмешательствами на периферических артериях не были доказаны. В некоторых обзорах сообщалось об отсутствии после периферической ангиопластики отличий частоты наступления реокклюзии при использовании антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии (72). Однако метаанализ показал повышенную частоту проходимости и более низкую частоту ампутации конечностей при применении антитромбоцитарной терапии (73).

### ***Транскатетерная атерэктомия и эндоваскулярные стенты***

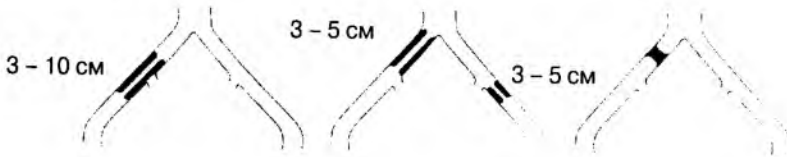
Экстракция атеротромботического материала при использовании приспособления Симпсона с вращающимся лезвием или методов абразии и пульверизации предназначена для удаления атероматозного материала из просвета артерий и формирования гладкой поверхности сосудов. В отличие от других методов ангиопластики, атерэктомия больше всего подходит для лечения эксцентрических атеросклеротических бляшек, ассоциирующихся с кальциацией (74). При стенозах на уровне бедренных и подколенных артерий сообщалось об ангиографическом успехе процедуры в 87–93% случаев; на протяжении 6-месячного периода клинического наблюдения повторные симптомы возникали у 31% пациентов (75). Кроме того, выполнение атерэктомии при окклюзивном заболевании ниже уровня подколенной артерии сопровождалось через 6 месяцев после вмешательства чрезвычайно высокой частотой рестенозов (91%) (76). Поэтому атерэктомия не рекомендуется для рутинного лечения атеросклеротических стенозов периферических артерий, за исключением возможного спасения жизнеспособности конечности.

Частота проходимости после ангиопластики и установления эндоваскулярного стента при стенозах подвздошных артерий через 9 месяцев составляла 92%, и клиническая польза от такой процедуры сохранялась до 2 лет (77). Однако результаты установления эндоваскулярных стентов ниже уровня паховой связки не были столь

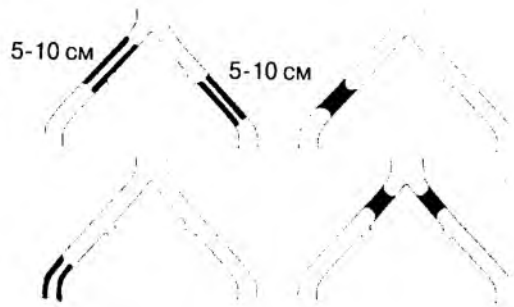
Тип А. Лечение выбора — эндоваскулярное вмешательство



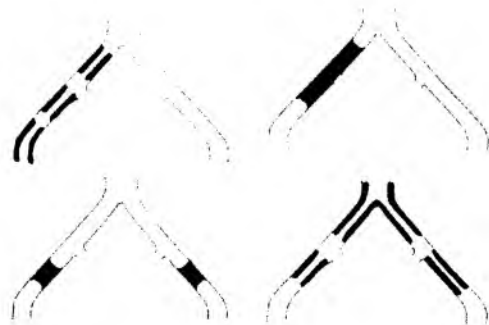
Тип В. В настоящее время эндоваскулярное лечение применяется чаще, но не имеется достаточных доказательств, чтобы рекомендовать его



Тип С. В настоящее время хирургическое лечение применяется чаще, но не имеется достаточных доказательств, чтобы рекомендовать его



Тип D. Лечение выбора — хирургическое



**Рис. 7.** Рекомендации рабочей группы TASC (The TransAtlantic Inter-Society Consensus) относительно интервенционных вмешательств при поражениях подвздошных артерий. (Адаптировано из источника 29.)

благоприятными, поскольку частота рестенозов и реокклюзий при введении стентов в бедренную и подколенную артерию составляла примерно 50%. Эндоваскулярная ангиопластика ниже уровня паховой связки как с установлением стентов, так и без них является общепринятой практикой для спасения жизнеспособности критически

ишемизированных конечностей. Рабочая группа TASC рекомендует выполнять эндоваскулярные вмешательства при окклюзиях подвздошных и бедренно-подколенных артерий в случаях, когда длина стенозированного сегмента составляет менее 3 см (тип А) (рис. 7) (30). Чрескожная ангиопластика и стентирование длинных сегментов внешней бедренной артерии сопровождается очень высокой частотой рестенозов и реокклюзий (78).

Недавно были опубликованы сообщения, что эндоваскулярная брахитерапия и применение элутинг-стентов снижают частоту рестенозов при чрескожных вмешательствах, выполненных по поводу окклюзий бедренно-подколенных артерий и артерий ниже уровня трифуркации подколенной артерии (79, 80). Однако необходимо провести длительные проспективные клинические исследования, чтобы определить роль этих новых методик, по сравнению с общепринятыми методами лечения.

### **Внутриартериальный тромболитизис**

Выполненный с помощью катетера внутриартериальный тромболитизис использовался как дополнение к процедуре реваскуляризации при лечении как острой, так и хронической критической ишемии конечности. В нескольких исследованиях у пациентов с острой недостаточностью периферических артерий сравнивалась тромболитическая терапия и хирургическая реваскуляризация и были продемонстрированы сравнимые показатели смертности и частоты спасения конечности (81, 82). В исследовании TOPAS назначение урокиназы, по сравнению с хирургическим вмешательством, сопровождалось подобными показателями выживаемости без ампутации через 12 месяцев (81). Однако в исследовании STILE была показана более высокая частота повторного возникновения ишемии конечности при тромболитизисе, по сравнению с хирургическим вмешательством (82). В обоих исследованиях тромболитизис был подобен по эффективности или, возможно, имел преимущество перед хирургическим вмешательством при артериальных окклюзиях продолжительностью меньше 14 дней (81, 82). Частота достижения успешной реперфузии (50–80%) при локальном внутриартериальном введении тромболитика выше, чем при системной (внутривенной) тромболитической терапии. В то же время, локальная инфузия позволяет провести сопутствующее ангиографическое определение эффективности лизиса, определить региональную анатомию пораженной артерии и, в случае необходимости, выполнить ангиопластику для предупреждения ее реокклюзии. Продолжительные периоды применения у пациента внутриартериального катетера в 20% случаев могут осложняться кровотечениями или тромбозами. Тромболитическая терапия может быть особенно полезной в случаях тромботической окклюзии дистальных артерий предплечья, кисти, области лодыжки или стопы, где сложно обеспечить хирургический доступ.

### **Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение не показано большинству пациентов со стабильной перемежающейся хромотой, у которых имеется достаточное коллатеральное кровоснабжение, обеспечивающее питательные потребности тканей конечности в состоянии покоя. Такое лечение необходимо, если у пациента неэффективно максимально агрессивное медикаментозное лечение и имеются тяжелые функциональные нарушения. Наиболее экстренные показания для хирургической реваскуляризации включают ишемическую боль в покое, изъязвления или гангрену, когда имеются возможности для выполнения артериальной реконструкции, а другие меры,

включая ангиопластику, недостаточны, небезопасны или неосуществимы. Поскольку большинство пациентов с перемежающейся хромотой остаются стабильными или их состояние со временем улучшается, хирургическое вмешательство необходимо лишь тогда, когда патологический процесс приводит к тяжелой инвалидизации или прогрессирует.

Кроме тяжести ишемии и ассоциированных симптомов, для решения вопроса о возможном хирургическом вмешательстве большое значение имеет анатомия пораженных артерий. В целом, успех выполнения процедур обходного хирургического шунтирования определяется синдромным подходом к классификации заболевания. Рабочая группа TASC рекомендует, чтобы хирургическое вмешательство выполнялось при таких артериальных окклюзиях, как диффузные или множественные поражения подвздошных артерий либо полная окклюзия общей бедренной, внешней бедренной, подколенной или проксимальных участков артерий трифуркации (тип D) (рис. 7) (30). Процедуры реваскуляризации при обструктивном заболевании аорты и подвздошных артерий ассоциируются с частотой проходимости приблизительно 85% через 5–10 лет после вмешательства; при реконструкции по поводу поражения бедренных и подколенных артерий частота проходимости через 5 лет составляет приблизительно 70%; при дистальных анастомозах, локализованных ниже уровня трифуркации подколенной артерии, частота проходимости через 2 года составляет от 40 до 60%. Этот аспект должен интерпретироваться в контексте общего функционального состояния пациента, его медицинского состояния. Особое внимание нужно уделять риску в связи с ассоциированной ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wilens SL. The nature of diffuse intimal thickening of arteries. *Am J Pathol* 1951;27:825–839.
2. World Health Organization Study Group. Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group. *WHO Tech Rep Ser* 1958;143:1–20.
3. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: The Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13.
4. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Hulley SB. Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. *Am J Epidemiol* 1993;137:559–568.
5. Criqui MH, Froner A, Baruffi-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510–515.
6. 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;91:1472–1479.
7. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317–1324.
8. Mathiesen FR, Mune O. Arterial insufficiency in the lower extremities of elderly patients. *Acta Chir Scand P Suppl* 1966;357:78.
9. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185–192.
10. Paris BEC, Libow LS, Halperin JL, Mulvihill MN. The prevalence and one-year outcome of limb arterial obstructive disease in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:607–612.
11. Greenhalgh RM, Rosengarten DS, Mervart I, et al. Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet* 1971;3:947.
12. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331–340.
13. Sanderson KJ, van Rij AM, Wade CR, et al. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1995;118:45–51.
14. Harris LM, Armstrong D, Browne R, et al. Premature peripheral vascular disease: clinical profile and abnormal lipid peroxidation. *Cardiovasc Surg* 1998;6:188–193.
15. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, et al. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med* 1998;13:243–246.
16. Strandness DE Jr, Priest RE, Gibbon GE. Combined clinical and pathologic study of diabetic and nondiabetic peripheral arterial disease. *Diabetes* 1964;13:366–372.
17. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46.
18. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143:961–965.
19. Stewart CP. The influence of smoking on the level of lower limb amputation. *Prosthet Orthot Int* 1987;11:113–116.
20. Ameli FM, Stein M, Prosser RJ, et al. Effects of cigarette smoking on outcome of femoral popliteal bypass for limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:591–596.
21. Coffman JD, Javett SL. Blood flow in the human calf during tobacco smoking. *Circulation* 1963;28:932.
22. Imparato AM, Kim G, Davidson T, et al. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975;78:795.

23. Hertzner NR, Young JR, Kramer JR, et al. Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction. *Arch Surg* 1979;114:1336.
24. Criqui M, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;328:381-386.
25. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg* 2001;33:251-257.
26. The Framingham Study: an Epidemiologic Investigation of Cardiovascular Disease. US Government Printing Office, Section 25, 1970.
27. Schadt DC, Hines EA Jr, Juergens JL, et al. Chronic atherosclerotic occlusion of the femoral artery. *JAMA* 1961; 175:937.
28. Coffman JD. Intermittent claudication: be conservative. *N Engl J Med* 1991;325:577-578.
29. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31: S1-S296.
30. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-883.
31. Montgomery DH, Verwer JJ, McGorisk G, et al. Natural history of severe atherosclerotic disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:95-101.
32. Sloutz DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-1871.
33. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000;343:864-869.
34. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983; 308:1113-1116.
35. Thiele B. Evaluation of ulceration of the lower extremities. *Vasc Diag Ther* 1980;1:33.
36. Karmody A, Wittmore AD, Baker JD, Ernst CB. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1986;4:80-94.
37. Halperin JL. Noninvasive vascular laboratory evaluation: applications for laser angioplasty. In: Sanborn TA, ed. *Laser Angioplasty*. AR Liss, New York, 1989, pp. 7-14.
38. Owen RS, Carpenter JP, Baum RA, et al. Magnetic resonance imaging of angiographically occult runoff vessels in peripheral arterial occlusive disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 1577-1581.
39. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81: 333-338.
40. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;112:49-57.
41. Mondillo S, Ballo P, Barballi R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003;114:359-364.
42. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81: 333-335.
43. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
44. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
45. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
47. Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand* 1988; 154:635-640.
48. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust* 1983;1:217-219.
49. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987;221:253-260.
50. Skinner JS, Strandness DE Jr. Exercise and intermittent claudication: II. Effect of physical training. *Circulation* 1967;36:23.
51. Coffman JD, Mannick JA. Failure of vasodilator drugs in arterio sclerosis obliterans. *Ann Intern Med* 1972;76:35-59.
52. PACE Claudication Substudy Investigators. Randomized placebo-controlled, double-blind trial of ketanserin in claudicants: changes in claudication distance and ankle systolic pressure. *Circulation* 1989;80:1544-1548.
53. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication multicenter controlled double blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104: 66-74.
54. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nifedipine: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:337-345.
55. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-530.
56. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation* 1998;98:678-686.
57. Hiatt WR, Nawoz D, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients with peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1987;74:236-240.
58. Breve G, Chiariello M, Ferulano G, et al. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988;77:767-773.
59. The ICAI (Ischemia Cronica degli Arti Inferiori) Study Group. Prostanoids for chronic critical limb ischemia: a randomized, controlled, open label trial with prostaglandin E. *Ann Intern Med* 1999;130:412-421.
60. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med* 2000; 5:11-19.
61. Hiatt WR, Kiepach E, Nehler M, et al. Effects of avasimide in claudicants with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A), p. 304A.
62. Lederman RJ, Mandelsohn FD, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2053-2058.
63. Rajagopalan S, Mohler ER III, Lederman RJ, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenovalvular delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108:1933-1938.
64. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot

- study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-435.
65. McGrath C, Robb R, Lucas AJ, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled study to determine the efficacy of immune modulation therapy in the treatment of patients suffering from peripheral arterial occlusive disease with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:381-387.
  66. Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Low-dose aspirin and subsequent arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet* 1992;340:143-145.
  67. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-101.
  68. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
  69. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
  70. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-1115.
  71. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-351.
  72. Watson HR, Bergevis D. Antithrombotic agents for peripheral transluminal angioplasty: a review of the studies, methods, and evidence for use. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:445-450.
  73. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularization procedures in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:370-380.
  74. Zacca NM, Raizner AE, Noon GP, et al. Treatment of symptomatic peripheral atherosclerotic disease with a rotational atherectomy device. *Am J Cardiol* 1989;63:77-80.
  75. vonPoltitz A, Nerlich A, Berger H, et al. Percutaneous peripheral atherectomy: angiographic and clinical followup of 60 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:682-688.
  76. Jahnke T, Link J, Muller Hulsbeck S, et al. Treatment of Infrapopliteal occlusive disease by high-speed rotational atherectomy: Initial and mid-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:221-226.
  77. Palmaz JC, Laborde JC, Rivera FJ, et al. Stenting of the iliac arteries with the Palmaz stent: experience from a multi-center trial of cardiovascular Intervention. *Radiology* 1992;15:291-297.
  78. Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, et al. High Incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg* 1997;25:74-83.
  79. Krueger K, Landwehr P, Bendel M, et al. Endovascular gamma irradiation of femoropopliteal de novo stenoses immediately after PTA: interim results of prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2002;224:519-528.
  80. Duda SH, Pusch B, Richter G, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease. Six-month results. *Circulation* 2002;106:1505-1509.
  81. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998;338:1105-1111.
  82. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, et al. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. Survey versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. *J Vasc Surg* 1996;24:513-521.
  83. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;41:875-883.
  84. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, et al. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transeophageal echocardiography. *Circulation* 2000;101:2503-2509.
  85. Bartholomew JR, Olin JW. Atheromatous embolization. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, eds. *Peripheral Vascular Diseases*, 2nd ed. C.V. Mosby, St. Louis, MO, 1996.

## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Spittell JA. *Peripheral Vascular Disease for Cardiologists: A Clinical Approach*. Blackwell Publishing/Futura Division, New York, 2004.
- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324.
- Halperin JL, Creager MA. Arterial obstructive diseases of the extremities. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*, 2nd ed. Little, Brown, Boston, 1996. pp. 825-854.
- Hirsch AT, ed. An office-based approach to the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease, Parts I-III. *Am J Med Continuing Education Series: Excerpta Medica*, Belle Mead, MD, 1998-1999.
- Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1998;114:665-682S.
- CAPRIE Steering Committee (on behalf of the CAPRIE Study Group). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- Spittell JA, ed. *Clinical Vascular Disease*. F.A. Davis, Philadelphia, 1983.



**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АД — артериальное давление
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗПА — заболевание периферических артерий
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИДЛП — индекс давления лодыжка-плечо
- ИМТ — иммуномодулирующая терапия
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
- МР — магнитно-резонансный
- ФМД — фиброзномышечная дисплазия
- АТС — The Antiplatelet Trialists' Collaboration;  
Сотрудничество исследователей антитромбоцитарной терапии
- CAPRIE — Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events;  
Клопидогрель по сравнению с аспирином у пациентов  
с риском ишемических событий
- CHARISMA — The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization,  
Management and Avoidance; Клопидогрель при высоком  
атеротромботическом риске, а также для стабилизации ишемии,  
ее лечения и предупреждения
- HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation;  
Оценка предупреждения сердечных исходов
- FDA — Food and Drug Administration; Администрация лекарств и продуктов США
- PARTNERS — PAD Awareness, Risk and Treatment; New Resources for Survival;  
Осведомленность о наличии ЗПА, риск и лечение;  
новые ресурсы для выживания
- PGE<sub>1</sub> — простагландин E<sub>1</sub>
- PGE<sub>2</sub> — простагландин
- RAVE — Regional Angiogenesis with Vascular Endothelial growth factor;  
Региональный ангиогенез при использовании сосудистого  
эндотелиального фактора роста
- SIMPADICO — Study of Immune Modulation Therapy in Peripheral Arterial Disease  
and Intermittent Claudication Outcomes;  
Исследование иммуномодулирующей терапии при заболевании  
периферических артерий и исходы перемежающейся хромоты
- STILE — The Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity;  
Хирургическое вмешательство по поводу тромбозиса  
при ишемии нижней конечности
- TASC — TransAtlantic Inter-Society Consensus;  
Трансатлантический консенсус между разными обществами
- TOPAS — the Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery; Тромбозис  
или хирургическое вмешательство на периферической артерии
- TRAFFIC — Therapeutic Angiogenesis with Recombinant Fibroblast Growth Factor-2  
for Intermittent Claudication;  
Терапевтический ангиогенез при использовании рекомбинантного  
фактора-2 роста фибробластов у пациентов с перемежающейся хромотой
- UKPDS — UK Prospective Diabetes Study;  
Проспективное исследование диабета в Объединенном Королевстве

Научное издание

## **ОСНОВЫ КАРДИОЛОГИИ**

**ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА**

**ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ**

Под редакцией проф. Клива Розендорффа

*Научная редакция:*

проф. Олег Жаринов

*Ответственный за выпуск:*

к. мед. н. Владимир Павлюк

*Литературная редакция:*

Тамара Цыганчук

Ирина Чубко

Анатолий Нестеренко

*Компьютерная верстка:*

Вера Стецев-Малерик

Петр Клым

Медицина світу  
79071, г. Львов, ул. Кульпарковская, 131  
тел./факс: (0322) 63-34-65  
[www.msvitudvd.com](http://www.msvitudvd.com)  
[www.msvitu.lviv.ua](http://www.msvitu.lviv.ua)  
*e-mail:* [msvitu.dvd.edu@gmail.com](mailto:msvitu.dvd.edu@gmail.com)  
[msvitu@mail.lviv.ua](mailto:msvitu@mail.lviv.ua)