

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

ТОМ 10
№ 2

2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

К
Л
И
Н
И
Ц
И
С
Т



**ПРОТЕЗИРОВАННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА:
МЕСТО АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ**

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

**ТЯЖЕЛАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**ОСТЕОПОРТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА: СТРАТЕГИЯ
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ**

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 2^{ТОМ 10}'16

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор В.А. Наумкина
Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-36931
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Клиницист» обязательна. Редакция
не несет ответственности за
содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2016. Том 10.
№ 2. 1-68
© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2016

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

Тираж 10 000 экз.

<http://klinists.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляровский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры протекции внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутышенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олего Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мухин Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, директор клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии факультета усовершенствования врачей (Москва, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный терапевт, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Щекотов Владимир Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Карамова Арфения Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБНУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра ЭРЕБУНИ, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемичану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., кафедра радиологии университета им. Слоана—Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2008, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 2^{VOL. 10}'16

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Education of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3,
24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor V.A. Naumkina
Proofreader V.E. Efremova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media III № ФЦ 77-36931 dated 21 July 2009.

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Klinisist".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2016. Vol. 10. № 2. 1-68.

© PH "ABV-Press", 2016

Printed at the
Mediacolor LLC

10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Gilyarov, MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Clinical Work of "State research center for preventive medicine of the Ministry of Health of Russia, Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Director of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Chief General Practitioner of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Head of Department of Family Medicine, Urals State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, MD, PhD, Professor, Head of Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikolay A. Mukhin, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapy and Occupational Diseases, Director of the E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Rheumatology Department of the Faculty of Post-graduate Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department № 1 of the Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Raphael G. Oganov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists, Chief Research Scientist, State Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Professor of Department of Endocrinology, Director of Clinic of Endocrinology of University Clinical Hospital № 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Member Corresponding of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Shchekotov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy № 2, E.A. Vagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

SCIENTIFIC EDITORS

Arfena E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S.H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogly Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center "AYAN", Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology of the University Sloan—Kettering (New York, USA)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, А.В. Новикова*
Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца 10

ОБЗОР

- Н.В. Загородний, А.А. Волна, И.И. Панфилов*
Мультидисциплинарный подход в терапии переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне сенильного остеопороза. 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- О.Т. Коцюева, О.Л. Бокерия*
Анализ отдаленных результатов медикаментозного и хирургических методов лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью 25

- И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин*
Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт 32

ЛЕКЦИИ

- Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова, Е.А. Королева*
Инфаркт миокарда 4-го типа: особенности течения, профилактика и ведение больных после чрескожных коронарных вмешательств 43

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- В.А. Елыкомов, А.Н. Копылов*
Тромбоз глубоких вен у пациентки с болезнью Виллебранда 50

- С.П. Филоненко, А.А. Никулина, Е.А. Смирнова, Е.В. Коротченко*
Системная красная волчанка и инфекционный эндокардит: клинико-диагностические параллели и мнимая мимикрия. 55

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Н.А. Шостак, Н.А. Демидова*
Оптимальное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности 60



CONTENTS

EDITORIAL

- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Y. Andriyashkina, A.A. Kondrashov, A.V. Novikova*
The role of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves 10

REVIEW

- N.V. Zagorodniy, A.A. Volna, I.I. Panfilov*
A multidisciplinary approach in the treatment of fractures of the proximal femur on the background of senile osteoporosis 18

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- O. T. Kotsoeva, O.L. Bockeriya*
Analysis of long-term results of medical and surgical treatment of patients with severe chronic heart failure 25
- I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin*
Possibilities of pharmacological correction of structural and functional alterations of microcirculation
in terms of endothelial dysfunction in comorbid patients suffered stroke event 32

LECTIONS

- N.G. Pravdyuk, A.V. Novikova, E.A. Korolyeva*
Myocardial infarction type 4th: features of the course, prevention and management of patients
after percutaneous coronary interventions. 43

CASE REPORT

- V.A. Elykomov, A.N. Kopylov*
Deep vein thrombosis in patient with von Willebrand disease 50
- S.P. Filonenko, A.A. Nikulina, E.A. Smirnova, E.V. Korotchenko*
Systemic lupus erythematosus and infective endocarditis: clinical and diagnostic parallels and imaginary mimicry 55

PHARMACOTHERAPY

- N.A. Shostak, N.A. Demidova*
Optimal use of beta-blockers in case of chronic heart failure 60



РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, А.В. Новикова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Единственным радикальным методом лечения пороков клапанного аппарата сердца (приобретенных или врожденных) является кардиохирургическое вмешательство: клапаносохраняющие операции или протезирование. Ежегодно в мире имплантируется от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов, и число операций по протезированию клапанов увеличивается в среднем на 5–7 % в год (биологическими протезами – на 8–11 %, механическими – на 3–5 %). Выбор биологического или механического типа протеза, его локализация, наличие сопутствующих факторов риска эмболий, таких как фибрилляция предсердий, предшествующие тромбозы, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния, определяют тактику ведения пациента. Особенно высокий риск тромбозов протезов и тромбоземболических осложнений наблюдается при установке протезов механического типа. Многочисленные проспективные и ретроспективные клинические исследования доказали высокую эффективность прямых антикоагулянтов для снижения риска кардиоэмболических осложнений. Степень гипокоагуляции (оптимальное международное нормализованное отношение (МНО)) определяется факторами риска развития тромбоза протезов и тромбоземболических осложнений у больного, а также тромбогенностью самого протеза; МНО может составлять от 2,5 до 4,0. Международные рекомендации учитывают наличие/отсутствие дополнительных факторов риска тромбоземболий и основаны на назначении варфарина с достижением целевых значений МНО в сочетании с низкими дозами аспирина. Применение новых прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с протезированными клапанами сердца на сегодняшний день недостаточно изучено и противопоказано. Таким образом, в настоящее время именно варфарин является препаратом выбора для профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, приобретенные пороки сердца, ревматическая болезнь сердца, протезирование клапанов сердца, тромбоземболические осложнения, кардиогенная эмболия, тромб в полости левого предсердия, спонтанное эхоконтрастирование в левом предсердии, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, антагонисты витамина К, новые прямые оральные антикоагулянты, варфарин

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-10-17

THE ROLE OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Y. Andriyashkina, A.A. Kondrashov, A.V. Novikova

Department of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov at the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Cardiac surgery is the only radical method of treatment of valvular defects (congenital or acquired): valve preservation procedures or prosthetic operations. 250 000 – 280 000 valve prostheses are implanted every year worldwide, while the number of prosthetic valves operation increases by an average of 5–7 % per year (biological prostheses – 8–11 %, mechanical prostheses – 3–5 %). Selection of biological or mechanical types of prosthesis, its location, the presence of associated risk factors for embolic events, such as atrial fibrillation, previous embolism, left ventricular dysfunction, hypercoagulable states determine patient management tactics. Particularly high risk of prosthetic thrombosis and thromboembolic complications can be seen in case of mechanical prosthesis implantation. Numerous prospective and retrospective clinical studies have proven high effectiveness of anticoagulants for reduction the risk of cardioembolic complications. The degree of anticoagulation (optimal international normalized ratio (INR)) is determined by risk factors for prosthetic thrombosis and thromboembolic complications in a patient, as well as thrombogenicity of the prosthesis by itself; INR may range from 2.5 to 4.0. International recommendations take into account the presence/absence of additional risk factors for thromboembolism, and based on warfarin administration with the achievement of target INR values combined with low-dose aspirin. Administration of novel direct oral anticoagulation remedies in patients with prosthetic heart valves has not been studied sufficiently up to date and is contraindicated. Thus, warfarin currently is a drug of choice for the prevention of thromboembolic complications in patients with prosthetic heart valves.

Key words: *valvular heart disease, acquired heart disease, rheumatic heart disease, prosthetic heart valves, thromboembolic complications, cardiogenic embolism, blood clot in the left atrium, spontaneous echo contrasting in the left atrium, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, novel direct oral anticoagulants, warfarin*

Введение

Среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы клапанная патология различной этиологии составляет, по данным разных авторов, от 7 до 13 %, а приобретенные пороки сердца (ППС) в индустриально развитых странах встречаются в 2,5 % случаев. С учетом того, что клапанная болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти у лиц молодого и среднего возраста, вопросы ее диагностики и лечения по-прежнему сохраняют свою актуальность [1, 2].

Существенное изменение в структуру причин развития пороков сердца внесло значительное уменьшение числа случаев ревматической лихорадки и ее последствий за последние 50 лет. В настоящее время пороки сердца ревматического генеза уступили первенство кальцинированным (дегенеративным) порокам сердца [3, 4], а также поражениям клапанного аппарата на фоне заболеваний соединительной ткани и, в частности, при соединительнотканых дисплазиях. В работе V.H. Thourani и соавт. по результатам оперативного лечения (99 % пациентов из 5000 наблюдавшихся с пороком сердца) дегенеративный генез порока сердца выявлялся в 81,9 % случаев, а ревматический – в 11,2 % [5]. В течение последних 20 лет отмечается значительное увеличение числа пожилых пациентов на всех континентах [6], что рассматривается как одна из причин увеличения доли пороков сердца дегенеративного генеза: 13 % пациентов старше 75 лет имеют как минимум аортальный или митральный порок сердца средней степени тяжести [2].

Риск кардиоэмболических осложнений у больных ревматическими пороками сердца

Кардиогенные тромбоэмболии (ТЭ) входят в число наиболее опасных, нередко летальных осложнений, возникающих у больных ППС. Высокий риск ТЭ-осложнений имеется у пациентов с митральным стенозом и у больных после протезирования клапанов механическим протезом. При кардиогенной ТЭ более чем в 40 % случаев происходит поражение артерий головного мозга, что является причиной ишемического инсульта, у 15 % пациентов отмечается поражение артерий внутренних органов, у 15 % – эмболия артерий нижних конечностей. Риск развития ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражением клапанов сердца в 3,2 раза выше соответствующего риска в общей популяции [7]. Чаше, чем при других формах ППС, ТЭ-осложнения встречаются при пороках митрального клапана сердца ревматического генеза. В 50-х годах XX

века, до появления антикоагулянтной терапии, частота возникновения системных ТЭ у больных митральным стенозом составляла около 30 % [8], а повторных ТЭ 9–22 % [9, 10] или 1,5–4,7 % в год [11, 12]. Риск возникновения ТЭ в течение жизни имеют более 20 % пациентов с ревматическим генезом митрального порока [13]. Системные ТЭ, особенно сосудов головного мозга, – одна из основных причин смерти больных митральным стенозом [14]. ТЭ может возникать у пациентов с митральным пороком и при синусовом ритме вследствие недиагностированных пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) или развития инфекционного эндокардита. Присоединение ФП увеличивает частоту возникновения ТЭ в 3–7 раз. Примерно у 60–65 % больных кардиогенная эмболия развивается в течение первого года после выявления ФП (в 1/3 случаев в первый месяц) [15, 16].

Независимым фактором риска развития ТЭ у пациентов с ППС является ранее перенесенный эпизод ТЭ: вероятность повторной эмболии составляет 30–65 % [13, 17]. Показано, что ТЭ-осложнения примерно в 5 раз чаще наблюдаются у пациентов при наличии тромба в полости левого предсердия (ЛП). Тромбообразование в полости ЛП при митральном пороке сердца обусловлено как местными нарушениями гемодинамики, так и активацией свертывающей системы крови, тромбоцитозом, снижением фибринолитической активности, повышением вязкости крови и дисфункцией эндотелия [18, 19]. Спонтанное эхоконтрастирование в полости предсердия, выявляемое по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), встречается более чем у 1/3 больных с митральным пороком и ассоциировано с увеличением риска внутрисердечного тромбоза [18, 20]. Ряд исследователей рассматривает в качестве независимого предиктора ТЭ при митральном стенозе дисфункцию ушка ЛП [20, 21]. Митральная регургитация высокой степени у больных сочетанным митральным пороком сердца снижает риск ТЭ, хотя существуют данные о том, что при наличии митральной регургитации с обратным потоком, направленным к заднелатеральной стенке около входа в предсердие, риск тромбоза предсердия остается повышенным [22].

Необходимость длительной антикоагулянтной терапии для профилактики системных и легочных ТЭ при ревматических митральных пороках была доказана многочисленными свидетельствами снижения частоты осложнений и летальности в 2–15 раз при лечении варфарином [20, 23–26]. Всем больным, имеющим ФП или ТЭ в анамнезе и/или тромб в полости ЛП, показано назначение постоянной антикоагулянтной терапии

варфарином с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2,0 до 3,0 [1]. Для пациентов с синусовым ритмом существуют отдельные показания к назначению постоянной терапии варфарином: указание на ранее перенесенные ТЭ, тромб в ЛП, а также увеличение размера ЛП > 55 мм и спонтанное эхоконтрастирование в ЛП.

Тромбозмболоические осложнения после хирургического лечения клапанных пороков сердца

С учетом того, что единственным радикальным методом лечения клапанного порока является кардиохирургическое вмешательство (протезирование, клапаносохраняющие операции), необходимо оценивать и риск ТЭ-осложнений — как интраоперационных, так и послеоперационных. Ежегодно в мире имплантируют от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов [29]. Число операций по протезированию увеличивается в среднем на 5–7 % в год (биологическими протезами — на 8–11 %, механическими — на 3–5 %) [30]. Например, в Швеции ежегодно проводят около 2500 операций на клапанах сердца, при этом 75 % случаев приходится на протезирование аортального клапана; в 70 % случаев вмешательств на митральном клапане выполняют митральную вальвулопластику, а в остальных — протезирование преимущественно (60 %) биологическим протезом [31]. Общий объем хирургической помощи больным с ППС в России с 1996 по 2008 г. увеличился в 2,2 раза: число клапаносохраняющих операций возросло на 492 %, общее количество имплантированных протезов увеличилось на 29,5 % [32]. Преобладание в структуре операций на клапанах сердца техники протезирования (механическим или биологическим протезом) обусловлено недостаточным внедрением в практику пластических вмешательств, а также невозможностью их применения у большей части пациентов в связи с уже развившимися грубыми морфологическими изменениями створок клапана и подклапанных структур. В России большинство хирургических вмешательств проводят с имплантацией механического протеза клапана сердца. Многолетний опыт протезирования митрального клапана при коррекции ППС демонстрирует, что показатели в результате хирургического вмешательства, такие как выживаемость, качество жизни, ремоделирование полостей сердца, сократительная способность миокарда, во многом определяются особенностями конструкции имплантированных протезов [33].

Отмечено, что механические протезы имеют более продолжительный срок использования, чем биологические, но требуют пожизненного проведения пациенту антикоагулянтной терапии [27]. Существуют показания к выбору механического или биологического протеза (см. таблицу), однако применение обоих типов протезов сопряжено с рядом специфических

осложнений, свойственных этим группам клапанных имплантатов.

Показано, что риск тромбозов протеза и ТЭ особенно высок при протезах механического типа: без лечения антикоагулянтами составляет от 4 до 33 % пациенто-лет в зависимости от типа протеза. Причины тромбообразования на искусственных клапанах сердца многообразны: не контролируемый врачом или пациентом прием антикоагулянтов, ФП, расширение камер сердца, систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 35 %), нарушение структуры кровотока в камерах сердца, турбулентность, повышенные сдвиговые напряжения, застойные зоны, обратные течения, инфекционный эндокардит, высокий градиент давления на искусственных клапанах сердца, относительно низкая биологическая инертность материалов для изготовления искусственных клапанов сердца и др. Доказано, что при митральной позиции протеза ТЭ-осложнения возникают чаще, чем при аортальной, что, вероятно, связано с более низкими скоростями кровотока и наличием застойных зон [34–36]. Наиболее высокий риск развития тромбоза независимо от типа протеза наблюдается в течение первых 3 мес послеоперационного периода, особенно в первые дни после операции [37]. Многие осложнения, скорее всего, возникают в связи с достижением только субоптимальной гипокоагуляции. В исследованиях показано, что необходимый уровень МНО у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К (АВК), достигался лишь в 60–70 % случаев [31].

Риск развития ТЭ-осложнений после хирургического лечения тесно связан с наличием ФП до операции или ее возникновением после хирургического вмешательства [38]. Показано, что клапанная ФП у больных тяжелым митральным стенозом (МС) или с механическим протезом клапана ассоциируется со значительно более высоким риском ТЭ-осложнений, чем неклапанная ФП, что, вероятно, связано с отличием в патогенетических механизмах тромбообразования в предсердии [38]. Все эти данные диктуют необходимость назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) вне зависимости от типа клапанного протеза с поддержанием адекватных значений МНО (приемлемый диапазон МНО составляет +0,5 единицы от терапевтических значений). Мониторинг пациента (периодические визиты больного, телефонные контакты) и контроль уровня гипокоагуляции снижают риск развития массивных кровотечений и геморрагических осложнений. Накопленные данные показывают, что АВК-терапия защищает от клапанного тромбоза и ТЭ [27]. Уровень ТЭ-осложнений у пациентов с механическим протезом аортального клапана при приеме ОАК и дезагрегантов оценивается в 0,53 % пациенто-лет при значении МНО от 2,0 до 4,5. Данные большого ретроспективного исследования показали, что при увеличении значения МНО более 4,0 возрастал риск кровотечений [39].

Показания к установке механического и биологического протезов с учетом класса рекомендаций и уровня доказательности (адаптировано по [58])

Выбор в пользу механического протеза	Выбор в пользу биологического протеза
Желание информированного пациента (IC)	Желание информированного пациента (IC)
Отсутствие противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (IC)	Недоступность качественной антикоагулянтной терапии (противопоказания или высокий риск, нежелание, стиль жизни, низкий комплаенс) (IC)
Повышенный риск структурного повреждения клапана (молодой возраст, гиперпаратиреоз) (IC)	Повторная операция в связи с тромбозом механического протеза и плохой контроль коагуляции (IC)
Возраст до 65–70 лет и высокая ожидаемая продолжительность жизни (IIaC)	Низкий риск клапанной хирургии в будущем (IIaC)
Высокий риск клапанной хирургии в будущем (дисфункция левого желудочка, перенесенное аортокоронарное шунтирование или множественное протезирование клапанов) (IIaC)	Невысокая ожидаемая продолжительность жизни, сопутствующая патология, возраст старше 65–70 лет (IIaC)
	Молодые женщины, планирующие беременность (IIaC)

Примечание. Классы рекомендаций:

Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения благоприятные, полезные и эффективные.

Класс II. Доказательства противоречивы и/или противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения:

- **IIa.** Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности;
- **IIb.** Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения.

Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствуют о том, что лечение не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровни доказательности:

Уровень А. Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Уровень В. Доказательства основаны на данных 1 рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований.

Уровень С. Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Показания к назначению антагонистов витамина К после протезирования клапанов сердца

При наличии дополнительных факторов риска ТЭ-осложнений, таких как ФП, ТЭ-осложнения в анамнезе, тяжелая дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляция, у пациентов с механическими протезами аортального клапана, с предшествующей генерацией механических протезов аортального клапана (например, шариковый протез клапана), с механическим протезом митрального клапана показана терапия АВК с целевым значением МНО 3,0 (диапазон от 2,5 до 3,5) [40]. В исследовании GELIA (German Experience with Low Intensity Anticoagulation) у пациентов с механическими протезами митрального клапана и низким значением МНО (от 2,0 до 3,5) были продемонстрированы более низкие показатели выживаемости, чем в группе с целевым значением МНО от 2,5 до 4,5 [41]. Значение МНО 3,0 (в диапазоне от 2,5 до 3,5) обеспечивает баланс между риском недостаточной и чрезмерной гипокоагуляции у пациентов с механическим протезом митрального клапана [39, 42].

Терапия ОАК целесообразна в первые 3 мес после биопротезирования митрального и аортального клапанов, с поддержанием уровня МНО 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0). Риск ишемического инсульта в течение 5 лет у пациентов с пластикой митрального клапана ниже (6,1 ± 0,9 %), нежели у больных с биопротезированием (8,0

± 2,1 %) и механическим протезом (16,1 ± 2,7 %). Показано, что пациенты с биопротезом митрального клапана, получавшие терапию варфарином, имели более низкий риск развития ТЭ-состояний, чем те, которые такого лечения не получали (2,5 % в год против 3,9 %; $p = 0,05$) [43]. Вместе с тем М. Нерас и соавт. отметили, что даже при раннем назначении антикоагулянтов пациентам после клапанных операций частота ишемического инсульта в течение 30 дней после хирургической коррекции порока была выше в случае биопротезирования (4,6 ± 1,5 %; $p < 0,0001$), чем после пластики митрального клапана (1,5 ± 0,4 %) или замены клапана механическим протезом (1,3 ± 0,8 %; $p < 0,001$), а для биопротезирования аортального клапана этот риск сохранялся в течение 90 дней [44]. Спустя 3 мес ткань клапана уже считается «нативной» и ОАК могут быть отменены более чем у 2/3 пациентов. У трети больных в связи с наличием у них факторов риска ТЭ-осложнений (ФП, предшествующие ТЭ либо гиперкоагуляционные состояния) терапия варфарином показана пожизненно, с уровнем МНО 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0) [45].

Попытки применения новых оральных антикоагулянтов у больных после протезирования клапанов сердца

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило новые ОАК — прямые

ингибиторы тромбина и ингибиторы Ха-фактора (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) для антикоагулянтной профилактики у пациентов с неклапанной ФП. Однако эти группы препаратов не рекомендуют к применению у пациентов с механическими протезами клапанов сердца.

Несмотря на хорошие доклинические показатели использования дабигатрана, ряд клинических исследований продемонстрировал тромбоз механического клапана [46–48]. Исследование RE-ALIGN было досрочно прекращено из-за чрезмерного количества тромботических осложнений у пациентов, получавших лечение дабигатраном. Дизайн исследования предполагал проведение сравнения 2 групп пациентов с механическим протезом клапанов сердца сразу после протезирования и через 3 мес после операции, получающих лечение варфарином (с достижением терапевтического уровня МНО) и дабигатраном в дозе 150–300 мг 2 раза в сутки, с расчетом концентрации препарата в плазме не менее 50 нг. В исследовании принимали участие 39 центров из 10 стран. После включения 252 пациентов ишемический или неуточненный инсульт зарегистрирован у 9 (5 %) больных, рандомизированных в группу дабигатрана, и ни у одного в группе варфарина. В группе пациентов, получавших дабигатран, 15 (9 %) достигли конечные точки: инсульт, транзиторную ишемическую атаку, системную эмболию, инфаркт миокарда, смерть, против 4 (5 %) пациентов в группе варфарина. Кроме того, эпизод массивного кровотечения развился у 7 (4 %) больных в группе дабигатрана против 2 (2 %) больных в группе варфарина, а кровотечение любого типа – у 45 (27 %) пациентов против 10 (12 %) соответственно. Повышенный риск ТЭ-осложнений авторы объяснили тем, что, в отличие от варфарина, спектр действия дабигатрана недостаточен для того, чтобы перекрыть все механизмы гиперкоагуляционного синдрома у больных с протезами клапанов сердца [49].

Ривароксабан был успешно протестирован для предупреждения ТЭ-осложнений при протезировании механическим протезом клапанов сердца в доклинических испытаниях. А. Kaeberich и соавт. провели сравнительную оценку эффективности ривароксабана в больших и малых дозах с нефракционированным гепарином (НФГ) или эноксапарином. В качестве конечной точки авторы приняли общий вес тромба, а также были количественно определены параметры коагуляции и электронно-микроскопические особенности формирования тромбов на поверхности клапана. Исследователи показали, что высокие дозы ривароксабана не уступают по эффективности низкомолекулярным гепаринам (НМГ) и НФГ. Авторы предполагают, что ривароксабан в высокой дозе может быть конкурентной альтернативой НФГ и НМГ у пациентов, нуждающихся в «переходной» терапии. Однако проспективных исследований пока не проводили [50].

А. Avezum и соавт., проанализировав исследование ARISTOTLE, среди всех участников выделили отдельную группу больных с клапанной болезнью сердца. В исследование ARISTOTLE изначально не включали пациентов с тяжелым МС и протезированными клапанами сердца. Оказалось, что пациенты с ППС были старше, имели большее число инфарктов миокарда и эпизодов кровотечений в анамнезе, рисков ТЭ-осложнений по шкале CHADS₂ и меньше случаев гипертензии и сахарного диабета в анамнезе по сравнению с пациентами с неклапанной ФП. В результате анализа было показано, что апиксабан, так же как и варфарин, уменьшал риск инсульта, системной эмболии и смерти, а также реже был причиной тяжелых кровотечений в исследуемой группе. Авторы делают вывод о том, что апиксабан эффективен у больных как с клапанной, так и с неклапанной ФП. Вместе с тем, по их данным, требуются дополнительные исследования эффективности и безопасности применения апиксабана у пациентов с клапанной ФП, особенно у больных с тяжелым МС и механическими протезами клапанов сердца [51].

В настоящее время FDA ввело противопоказания для использования новых ОАК у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Эти группы препаратов, ввиду отсутствия данных по их безопасности и эффективности, также не рекомендуются больным с биопротезами клапанов, которым требуется назначение антикоагулянтов.

Применение антиагрегантов у больных с протезированными клапанами сердца

Вопрос назначения аспирина в дополнение к антикоагулянтной терапии долгое время оставался спорным. В 2013 г. Рабочая группа по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца обновила данные на основании обзора исследований, проведенных с 1977 по 2013 г. Согласно этим данным назначение низких доз аспирина (75–100 мг/сут) доказало свою эффективность и безопасность и рекомендовано в дополнение к терапии ОАК у пациентов с механическим протезом клапана сердца при условии отсутствия противопоказаний [37]. Показано, что эта комбинация снижает частоту возникновения эмболий и смерти (1,9 % против 8,5 % в год; $p < 0,001$), инсультов (1,3 % против 4,2 % в год; $p < 0,027$) и общую смертность (2,8 % против 7,4 % в год). Подобное лечение ассоциируется с небольшим повышением риска малых кровотечений (носовые кровотечения, кровоподтеки, гематурия), но риск обширных кровотечений значимо не отличается между теми, кто принимает и не принимает аспирин. Кроме того, оказалось, что риск желудочно-кишечных осложнений на фоне приема аспирина является дозозависимым (100–1000 мг/сут), а антитромбоцитарный эффект – нет [52–54]. Назна-

чение комбинированной терапии особенно важно у пациентов с эпизодами эмболии при изолированном лечении ОАК, с наличием сопутствующего сосудистого заболевания, а также гиперкоагуляции. Аспирин в дозе 75–100 мг/сут рекомендован всем пациентам с биологическим протезом митрального или аортального клапанов. Несмотря на то, что исследований, изучающих долгосрочный эффект приема антиагрегантов у пациентов с биологическими протезами митрального клапана, в настоящее время нет, позитивный опыт применения этой группы лекарственных средств у больных с биопротезами аортального клапана предполагает возможность их применения и при митральной позиции [39].

У пациентов с механическим протезом клапанов сердца, получающих АВК-терапию и аспирин в дозе 75–100 мг/сут ежедневно и имеющих эпизод эмболии, важно оценить адекватность проводимой антикоагулянтной терапии. Если эмболия случилась при терапевтических значениях МНО и в отсутствие других причин, целесообразно повышение уровня МНО с 2,5 до 3,0 (диапазон от 2,5 до 3,5) у пациентов с аортальным протезом и с 3,0 до 4,0 (диапазон от 3,5 до 4,5) у пациентов с митральным протезом. У пациентов с биопротезом и эмболическими событиями, получающих только аспирин в дозе 75–100 мг/сут, возможно рассмотрение вопроса включения в схему лечения варфарина [27].

Антикоагулянтная терапия у беременных с клапанной болезнью сердца

Ведение беременности у женщин с клапанной болезнью сердца представляет наибольшую сложность, поскольку ассоциируется с осложнениями как у матери, так и у плода [55]. По возможности необходимо решить вопрос хирургического лечения порока сердца до беременности, отдавая предпочтение пластике клапана или биопротезированию [39]. В связи с неблагоприятным (тератогенным) влиянием на плод назначение

варфарина во время беременности в целом противопоказано. Поэтому у беременных при необходимости проведения антикоагулянтной терапии следует заменять варфарин на НФГ или НМГ, за исключением женщин с механическими протезами клапанов. У беременных с механическим протезом клапана допускается лечение варфарином, НМГ и НФГ. В 1-м триместре применение варфарина наиболее опасно, так как он может вызывать эмбриопатии, но возможно у беременных с механическим протезом клапана в дозе < 5 мг/сут [56]. Международными руководствами допускается лечение варфарином в течение 2-го и 3-го триместров беременности до 36-й недели с последующим переходом на НМГ вплоть до их отмены перед родами. Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) в лечении не используются в связи с отсутствием клинических исследований [57]. Добавление низких доз аспирина к ОАК показано при наличии протезированного клапана в сочетании с высоким риском ТЭ-осложнений [57].

Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что тактика ведения пациентов с клапанной болезнью сердца, оперированных по этому поводу, должна учитывать характер хирургического вмешательства, тип и локализацию использованного протеза, наличие нарушений внутрисердечной гемодинамики и признаков сердечной недостаточности, а также риск развития кардиоэмболических осложнений. Стандартом лечения, рекомендуемым в современных международных руководствах, является варфарин. Это наиболее изученный препарат, эффективность которого убедительно доказана многочисленными исследованиями. Для него разработаны методы самоконтроля и коррекции дозы для поддержания необходимого уровня антикоагуляции. Именно профилактика осложнений ППС, в том числе адекватная антикоагулянтная терапия, определяет прогноз жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):e1–148.
2. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005–11.
3. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Пискунов Д.В. Аортальные пороки в практике ревматолога: аортальный стеноз. *Consilium medicum* 2003;11(5):620–3. [Shostak N.A., Karpova N.Y., Rashid M.A. Piskunov D.V. Aortal diseases in the rheumatologist's practice: aortic stenosis. *Consilium medicum* 2003;11(5): 620–3. (In Russ.).]
4. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014;371(8):744–56.
5. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg* 2008;86(5): 1458–64.
6. Ivanovic B., Tadic M., Dincic D. The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(7):588–92.
7. Petty G.W., Khandheria B.K., Whisnant J.P. et al. Predictors of cerebrovascular events

- and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke* 2000;31(11):2628–35.
8. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, I: clinical features. *Br Med J* 1954;1(4870): 1051–63.
9. Ellis L.B., Harken D.E. Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1961;62:611–20.
10. Sanada J., Komaki S., Sannou K. et al. Significance of atrial fibrillation, left atrial thrombus and severity of stenosis for risk of systemic embolism in patients with mitral stenosis. *J Cardiol* 1999;33(1):1–5.
11. Deverall P.B., Olley P.M., Smith D.R. et al. Incidence of embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968;23(5):530–6.
12. Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1(5392): 1209–12.
13. Levine H.J. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *J Cardiovasc Med* 1981;6:483–7.
14. Hwang J.J., Shyu K.G., Hsu K.L. et al. Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast formation, but not against systemic embolism. *Chest* 1994;106(1):8–12.
15. Dewar H.A., Weightman D. A study of embolism in mitral valve disease and atrial fibrillation. *Br Heart J* 1983;49(2):133–40.
16. Wada Y., Mizushige K., Ohmori K. Prevention of cerebral thromboembolism by low-dose anticoagulant therapy in atrial fibrillation with mitral regurgitation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37(4): 422–6.
17. Carter A.B. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965;2(7411):514–9.
18. Cayli M., Kanadası I.M., Demir M. Acartürk E. Mitral annular systolic velocity reflects the left atrial appendage function in mitral stenosis. *Echocardiography* 2006;23(7):546–52.
19. Rastegar R., Harnich D.J., Weidemann P. et al. Spontaneous echo contrast video-density is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):603–10.
20. Fleming H.A. Anticoagulants in rheumatic heart-disease. *Lancet* 1971;2(7722):486.
21. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M. et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341(1):8–13.
22. Chan K.L., Dumesnil J.G., Cujec B. et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):775–80.
23. Adams G.F., Merrett J.D., Hutchinson W.M., Pollock A.M. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37(4):378–83.
24. Fleming H.A., Bailay S.M. Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulation. *Postgrad Med J* 1971;47(551):599–604.
25. Perez-Gomez F., Salvador A., Zumalde J. et al. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2006;27(8):960–7.
26. Silaruks S., Thinkhamrop B., Tantikosum W. et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):886–91.
27. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *Circulation* 2014;129(23):521–643.
28. Supino P.G., Borer J.S., Yin A. The epidemiology of valvular heart disease: an emerging public health problem. *Adv Cardiol* 2002;39:1–6.
29. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119(7):1034–48.
30. Butany J., Fayet C., Ahluwalia M.S. et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. *Cardiovasc Pathol* 2003;12(3):119–39.
31. Grzymala-Lubanski B., Labaf A., Englund E. et al. Mechanical heart valve prosthesis and warfarin - treatment quality and prognosis. *Thromb Res* 2014;133(5):795–8.
32. Бокерия Л.А. Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. [Bokeria L.A. Gudkova R.G. Cardio-vascular surgery – 2008. Diseases and inborn anomalies of the blood circulation system. Moscow: NTSSK im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009. (In Russ.)].
33. Константинов Б.А., Картошкин В.М., Евдокимов С.В. и др. Результаты лабораторных и клинических испытаний новых отечественных клапанов сердца модели ЛИКС-2. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1989;(2):12–7. [Konstantinov B.A., Kartoshkin V.M., Evdokimov S.V. et al. Results of laboratory and clinical tests of new national heart valves of LIKS -2 model. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* = *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1989;(2):12–7. (In Russ.)].
34. Орловский П.И., Гриценко В.В., Юхнев А.Д. и др. Искусственные клапаны сердца. Под ред. Ю.Л. Шевченко. СПб: ОЛМА МедиаГрупп, 2007. [Orlovsky P.I., Griitsenko V.V., Yuhnev A.D. et al. Artificial heart valves. Ed. by Y.L. Shevchenko. Saint Petersburg: OLMA MediaGroup, 2007. (In Russ.)].
35. O'Brein M.F., Stafford E.G., Gardner M.A. et al. Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2 Suppl):S65–70.
36. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C. et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):593S–629S.
37. Massel D.R., Little S.H. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464.
38. De Caterina R., Camm A.J. What is “valvular” atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35(47):3328–35.
39. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom L.C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–97.
40. Horstkotte D., Scharf R.E., Schultheiss H.P. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis* 1995;4(2):114–20.
41. Pruefer D., Dahm M., Dohmen G. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical mitral or multiple valve replacement: lessons learned from GELIA (GELIA 5). *Eur Heart J* 2001;3(Suppl Q):Q39–Q43.
42. Hering D., Piper C., Bergemann R. et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005;127(1):53–9.
43. Aramendi J.I., Mestres C.A., Martinez-Leon J. et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):854–60.
44. Heras M., Chesebro J.H., Fuster V. et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1111–9.
45. Suri R.M., Thourani V.H., He X. et al. Variation in warfarin thromboprophylaxis after mitral valve repair: does equipoise exist and is a randomized trial warranted? *Ann Thorac Surg* 2013;95(6):1991–8.
46. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13): 1206–14.
47. Price J., Hynes M., Labinaz M. et al. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17):1710–1.
48. Stewart R.A., Astell H., Young L., White H.D. Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve whilst Anti-coagulated With Dabigatran. *Heart Lung Circ* 2012;21(1):53–5.

49. Van de Werf F, Brueckmann M., Connolly S.J. et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatranetexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163(6):931–7.
50. Kaeberich A., Reindl I., Raaz U. et al. Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(4):417–25.
51. Avezum A., Lopes R.D. Schulte P.J. et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132(8):624–32.
52. Laffort P., Roudaut R., Roques X. et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):739–46.
53. Pengo V., Palareti G., Cucchini U., et al. Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):241–8.
54. Altman R., Bouillon F., Rouvier J. et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72(1):127–9.
55. Windram J.D., Colman J.M., Wald R.M. et al. Valvular heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(4):507–18.
56. Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1637–41.
57. Bates S.M., Greer I.A. Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S–736S.
58. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230–68.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ НА ФОНЕ СЕНИЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Н.В. Загородний¹⁻⁴, А.А. Волна^{2,5}, И.И. Панфилов²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;

⁴клиника травматологии и ортопедии ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1;

⁵ПАО «Клиника К+31»; Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4

Контакты: Игорь Игоревич Панфилов iipanfilov@mail.ru

Представлен обзор данных литературы по проблеме остеопороза у лиц старше 75 лет, перенесших переломы проксимального отдела бедренной кости. В работе использованы описательные и аналитические методы. Поиск публикаций осуществлен в доступных к бесплатному поиску базах. По результатам анализа нами было выявлено: большинство исследователей в России и за рубежом едины во мнении, что данная проблема требует мультидисциплинарного подхода; хирургическое лечение должно быть начато в максимально ранние сроки после наступления перелома, до появления осложнений со стороны внутренних органов; пациенты с переломами на фоне сенильного остеопороза должны получать препараты, влияющие на количественную и качественную компоненты костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, сенильный остеопороз, переломы бедра, переломы позвоночника, минеральная плотность костной ткани, ремоделирование кости, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, бисфосфонаты, остеосинтез, мультидисциплинарный подход

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-18-24

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT OF FRACTURES OF THE PROXIMAL FEMUR ON THE BACKGROUND OF SENILE OSTEOPOROSIS

N. V. Zagorodniy¹⁻⁴, A. A. Volna^{2,5}, I. I. Panfilov²

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6 Mikluho-Maclay St., Moscow, 117198, Russia;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov"; 1 Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia;

⁴Clinic of Traumatology and Orthopedics at the State Health Care Institution of Moscow City "City Clinical Hospital No. 31" Department of Health Moscow; 1/1 Velozavodskaya St., Moscow, 115280, Russia;

⁵Open joint-stock company "K + 31 Clinic"; 42 build. 4, Lobachevskogo St., Moscow, 119415, Russia

The article presents a review of published data on the problem of osteoporosis in patients older than 75 years who have had fractures of the proximal femur. We used descriptive and analytical methods. Search publications have done in accessible to free search databases. Based on our analysis, it was found: the majority of researchers in Russia and abroad are united in the opinion that this issue requires a multidisciplinary approach; surgical treatment should be initiated as early as possible after the onset of fracture, before the complications from side of the internal organs; patients with fractures on the background of senile osteoporosis should receive drugs that affect to the quantitative and qualitative components of bone.

Key words: osteoporosis, osteopenia, senile osteoporosis, old age, hip fractures, fractures of the proximal femur, bone mineral density, bone remodeling, osteosynthesis, multidisciplinary approach

Введение

Остеопороз (ОП) — это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости костей и риску возникновения переломов. ОП — преимущественно «тихое» и бессимптомное заболевание. Переломы являются самыми частыми осложнениями ОП и остеопении (ОПН) [1].

С возрастом утрата массы трабекулярной костной ткани происходит намного стремительней, чем кортикальной. Постепенно угнетаются многие процессы, уменьшается возможность организма отвечать на внутренние и внешние реакции [2, 3]. Преобразования скелета у пожилых людей представлены этапами старения и возрастными нарушениями в кровеносных сосудах, обеспечивающих трофику костной ткани [4]. Метаболические сдвиги при болезнях сосудов и потеря в кости количества альбумина считаются главными факторами в изменении обмена кальция, так как альбумин требуется для транспортировки кальция из крови в кость и обратно [5].

В США около 1,5 млн переломов ежегодно происходят вследствие ОП: 700 тыс. — переломы позвоночника, 250 тыс. — переломы дистальных отделов предплечья, 250 тыс. — бедра и 300 тыс. — переломы других костей [6]. В течение жизни риск выявленных переломов позвоночника, бедра, дистальных отделов лучевой кости составляет 40 % для женщин и 13 % для мужчин 50 лет и старше [7]. Уровень смертности в следующие 6 мес после повреждения бедра составляет 10–20 %. Каждый 2-й больной в дальнейшем не может самостоятельно передвигаться, а каждому 4-му пациенту требуется регулярный уход. В пожилом возрасте происходит уменьшение костной массы — этот факт ложится в основу возникновения переломов даже при минимальной травме. Хотя частота ОП значительно ниже среди лиц мужского пола, каждый 3-й случай перелома происходит именно у них [8].

Фактически каждый 2-й случай ОП протекает латентно и диагностируется после возникновения переломов. Для постменопаузального ОП наиболее типичны потери трабекулярной костной ткани и, как следствие, переломы тел позвонков, ребер и лучевой кости в «типичном месте». Поражение костей с преобладанием потерь кортикальной костной ткани свойственно сенильному ОП, при этом чаще встречаются переломы трубчатых костей и шейки бедра [9].

Лечение переломов на фоне сенильного ОП является высокочувствительным. По данным фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в Самарской области, непосредственные финансовые затраты только на оперативное лечение составляют около 10 % от городского бюджета в год [10]. Цена лечения и восстановления пациентов, имеющих переломы шейки бедренной кости, в государствах Европы и Северной

Америки варьирует от 28 до 40 тыс. долларов. Реконвалесценция с удовлетворительным функциональным исходом отмечается лишь у четверти больных с травмами проксимального отдела бедренной кости [11, 12].

Цель настоящего обзора — изучить современные возможности терапии пациентов старше 75 лет с переломами проксимального отдела бедра на фоне ОП.

Материалы и методы

Для поиска источников были использованы следующие поисковые запросы: «Остеопороз» AND «Переломы проксимального отдела бедра/бедренной кости»; «Остеопения» AND «Переломы проксимального отдела бедра/бедренной кости»; «Сенильный остеопороз» AND «Переломы проксимального отдела бедра/бедренной кости»; «Переломы проксимального отдела бедра/бедренной кости» AND «Старческий возраст», а также аналогичные запросы на английском языке. Процедура поиска осуществлялась в базах PubMed, e-Library и GoogleScholar.

Результаты

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения критерием для оценки ОП и ОПН при использовании метода двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии являются различия по величине стандартного отклонения (SD) от пиковой костной массы — Т-критерий.

При отклонении значений не более чем на $-1,0$ SD от пика костной массы констатируется нормальная минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Если Т-критерий находится в пределах от $-1,0$ до $-2,4$ SD, показатели нарушений МПКТ соответствуют ОПН. Т-критерий $-2,5$ SD и ниже свидетельствует о развитии ОП [13].

Переломы проксимального отдела бедра как медико-социальная проблема. Особой группой риска по развитию переломов проксимального отдела бедренной кости, как уже отмечалось ранее, являются люди старческого возраста с такими фоновыми заболеваниями, как сахарный диабет, ожирение, патология щитовидной железы и др. Именно поэтому требуется проводить оперативные вмешательства в ранний период после травмы, до возникновения осложнений со стороны внутренних органов, таких как гемодинамические нарушения, острая почечная недостаточность и др. Экстренная операция, а также ранняя активизация пациентов снижают вероятность и степень тяжести последствий переломов [12, 14–17].

Следует отметить, что невозможно рассматривать исходы оперативного вмешательства при фоновом ОП, сопутствующем возрастной категории старше 75 лет, как удовлетворительные. Всего лишь у 15 % больных возвращается способность к самостоятельному передвижению, у 22 % пациентов исход лечения считается неудовлетворительным, ложные суставы

формируются в 30 % случаев [18]. По большей части развитие ложных суставов происходит из-за того, что во время оперативного вмешательства не удается достигнуть первичной стабильности из-за значительного разрежения костных балок. Процесс прогрессирует в раннем послеоперационном периоде вследствие преобразования кости вокруг имплантата [19–22]. Решение проблемы лечения переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне ОП у лиц старше 75 лет заключается:

- в выборе оптимальных способов хирургического лечения и применении штифтов, мало травмирующих кость;
- фармакологической коррекции сниженной МПКТ;
- мультидисциплинарном подходе к ведению пациентов [23–26].

Малоинвазивные хирургические методы лечения переломов проксимального отдела бедра. Согласно исследованиям, один из малоинвазивных способов оперативного лечения переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне ОП у лиц старше 75 лет – это остеосинтез пучком напряженных спиц [27–29]. При проведении спиц в костные отломки костные трабекулы вокруг штифта поражаются в меньшей степени, в отличие от образования канала для конструкции большого размера. Данный путь в комбинации с непрерывным напряжением между спицами формирует адекватные условия для регенерации. Показаниями для политензофасцикулярного остеосинтеза в качестве начального этапа комплексной терапии являются базальные, трансцервикальные и субкапитальные повреждения бедра, которые имеют угол, находящийся между плоскостью перелома и горизонтальной плоскостью таза, 50° и с незначительным смещением костных отломков. Согласно классификации Пауэlsa это переломы 1-го и 2-го типов. Противопоказанием для применения данного вида остеосинтеза является перелом 3-го типа по классификации Пауэlsa. При сильных смещениях отломков наиболее эффективно эндопротезирование. Использование спиц диаметром 1,8 мм значительно уменьшает расходы на лечение. Ходить с нагрузкой после операции разрешается на 2–3-и сутки [27]. Достаточно обнадеживающие результаты дает применение сочетанного использования проксимального бедренного антитротационного гвоздя (the proximal femoral nail antirotation – PFNA) с аугментацией остеопорозной кости цементом [30–33].

Терапевтические методы комплексного лечения переломов проксимального отдела бедра

Следующим шагом комплексного лечения является назначение лекарственных средств, влияющих на МПКТ. Одной из главных целей данного этапа является максимальное увеличение массы костной ткани и улучшение качества пораженной ткани [34–36]. В момент травмы, а также для остеосинтеза при введении

металлоконструкции, независимо от характера нарушения метаболизма костной ткани («высокооборотный» или «низкооборотный» ОП), усиливается интенсивность резорбции костной ткани (стрессовое ремоделирование) как между отломками, так и в зоне прохождения спиц, что ускоряет разрушение прилежащих костных балок и может привести к нестабильности фиксации. В этих случаях во избежание осложнений необходимо применение антирезорбтивных препаратов [37]. На сегодняшний день наиболее перспективными препаратами данной группы считаются бисфосфонаты.

Пероральные бисфосфонаты. Механизм действия бисфосфонатов заключается в блокировании активации остеокластов, что, в свою очередь, вызывает замедление резорбции кости. Вместе с уменьшением потерь костной ткани данная группа препаратов статистически достоверно снижает частоту переломов, риск осложнений и летальных исходов [38]. Вне зависимости от способа применения (внутривенный или пероральный) бисфосфонаты имеют аналогичные степени эффективности. Пероральные средства – алендронат и ризедронат – являются препаратами выбора из-за их низкой стоимости и простоты дозирования. Использование оральных бисфосфонатов ограничивается их побочными эффектами при почечной недостаточности. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и нарушения функции пищевода (стриктура, ахалазия), а также неспособность оставаться в вертикальном положении в течение 30 мин после приема препарата являются абсолютными противопоказаниями к их приему [39].

Внутривенные бисфосфонаты. Прием внутривенных бисфосфонатов может привести к появлению гриппоподобных симптомов, а также к усилению болей в суставах и мышцах. Особую группу риска по потенциальному развитию побочных эффектов представляют собой пациенты с нарушенной функцией почек. Так, внутривенное введение бисфосфонатов не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 35 мл/мин/1,73 м². На сегодняшний день нет данных об исследованиях по применению золедроновой кислоты, проведенных среди людей с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Непосредственная нефротоксичность препарата может стать причиной усугубления симптомов ОП. С учетом этого препараты золедроновой кислоты назначаются в режиме пониженного дозирования у пациентов с нарушениями функции почек [40].

Рекомендуемый режим терапии пероральными бисфосфонатами составляет 5 лет, а внутривенными – менее 3 лет [39, 41, 42]. В клинических рекомендациях 2013 г. по лечению патологических переломов шейки бедренной кости, возникших на фоне системного ОП, предлагается следующий режим применения бисфосфонатов в зависимости от показателей кальция крови [43] (табл. 1).

Таблица 1. Схема назначения бисфосфонатов в послеоперационном периоде при комбинированном лечении переломов шейки бедренной кости у больных остеопорозом (адаптировано по [43])

Исходные значения кальция крови	Бисфосфонаты (назначаются в виде вариантов 1–3 спустя 2 нед – 3 мес после перелома)
2,35 мМ/л и выше	1-й вариант: препараты золедроновой кислоты 1 раз в год 2-й вариант: препараты ибандроновой кислоты (1 таблетка дозой 150 мг 1 раз в месяц или 3 мг/3 мл внутривенно 1 раз в 3 мес) 3-й вариант: препараты алендроновой кислоты (1 таблетка дозой 70 мг 1 раз в неделю)
2,1–2,3 мМ/л	Любой из 3 вышеперечисленных вариантов, но назначение альфакальцидола или препаратов витамина D ₃ предшествует (за 2–3 нед) назначению бисфосфонатов
Менее 2,0 мМ/л	Любой из 3 вышеперечисленных вариантов, но назначение альфакальцидола или препаратов витамина D ₃ предшествует (за 1,0–1,5 мес) назначению бисфосфонатов

Принимая во внимание отсутствие достаточной доказательной базы, оптимальные режимы терапии бисфосфонатами нуждаются в изучении. Схема лечения должна подбираться с учетом индивидуальных особенностей пациента и степени риска развития осложнений, возникающих от приема данной группы препаратов.

Витамин D₃ и альфакальцидол. Известно, что переломы проксимальной части бедра наиболее часто происходят у лиц с пониженным содержанием витамина D₃, что является характерным видом метаболических расстройств у пациентов старческого возраста. Данный вид нарушений в системе гомеостаза кальция и показателей концентрации в крови активных метаболитов витамина D₃ является показанием к назначению последних и препаратов кальция в сочетании с бисфосфонатами. Активные метаболиты витамина D₃, как было показано в исследованиях на культуре костных клеток, действуют на пролиферацию предшественников остеобластов, усиливают свойства костеобразования и способствуют более качественной минерализации костной ткани (по данным гистоморфометрических исследований), улучшают абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте [44–46].

В клинических рекомендациях по ведению пациентов в послеоперационном периоде при комбинированном лечении переломов шейки бедренной кости у больных ОП указан альфакальцидол (табл. 2) [43].

Препараты кальция. При ведении пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости в старческом возрасте на фоне ОП и ОПН необходимо назначение препаратов кальция, как одного из основных компонентов коррекции деминерализации кости. Уникальность кальция в строительной функции костной ткани и регуляции ее процессов показана во многих экспериментальных и клинических исследованиях [47–49]. Уровень кальциемии является строгой константой [50]. В среднем при нормальном физиологическом состоянии взрослый человек должен потреблять от 1000 до 1500 мг кальция в сутки. К сожалению, в рационе человека содержание этого макроэлемента не соответствует норме даже в развитых странах. Также следует отметить, что суточная норма кальция определяется в зависимости от возраста и определенных физиологических состояний. Например, в состоянии менопаузы организм женщины находится в состоянии повышенного дефицита этого макроэлемента. В России данные исследований показали, что потребление кальция составляет только 45 % от необходимого количества для женщин в менопаузе. Включение в рацион богатых кальцием продуктов оказывает положительное влияние на гомеостаз кальция у женщин в постменопаузе с системным ОП [51]. Также было показано, что повышенное потребление кальция способствует костеобразованию. По мнению J. Aloia и соавт., ежедневное употребление 1700 мг кальция и 400 ЕД витамина D₃ снижает скорость потери

Таблица 2. Схема назначения альфакальцидола в послеоперационном периоде при комбинированном лечении переломов шейки бедренной кости у больных остеопорозом

Исходные значения кальция крови	1-й месяц терапии	2-й месяц терапии	Последующий период лечения
2,1–2,3 мМ/л	0,50–0,75 мкг ежедневно	0,25–0,50 мкг ежедневно	0,25–0,50 мкг ежедневно
Менее 2,0 мМ/л	0,75–1,25 мкг ежедневно*		

*Лечение проводится под контролем уровня кальция крови; при сохранении низкого уровня кальция доза препарата может быть увеличена до 2,0 мкг/сут.

костной ткани в шейке бедренной кости у женщин в климатическом периоде [52].

Рядом ученых было отмечено положительное влияние препаратов, содержащих в комплексе витамин D₃ и кальций. У наблюдаемых больных с переломами шейки бедренной кости в сочетании с ОП при правильно выполненной репозиции и комбинированном лечении с назначением кальция ремоделирование достигалось в обычные сроки (как у пациентов, не имеющих ОП). Исследование с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, проведенное через 6 мес, показало, что лекарственные препараты позволили не только предотвратить потерю костной ткани в противоположной шейке бедра, но и увеличить ее массу (в среднем на 2,6 %) более чем в полови-

не случаев [18]. На сегодняшний день к рекомендуемому режиму дозирования относится постоянное применение 1500 мг кальция в сутки у пациентов с ОП в послеоперационном периоде ведения переломов проксимального отдела бедренной кости [43].

Заключение

Исходя из данных проанализированных работ, можно утверждать, что в условиях ожидаемого роста количества пациентов с ОП решение проблемы переломов проксимального отдела бедренной кости заключается только в комплексном мультидисциплинарном подходе, включающем хирургическое лечение в ранние сроки и назначение препаратов, влияющих на механизмы ремоделирования кости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практическая ревматология 2005;(1):4–7. [Benevolenskaya L.I. Osteoporosis problem in the modern medicine. Nauchnaya i prakticheskaya revmatologiya = Scientific & Practical Rheumatology 2005;(1):4–7. (In Russ.)].
2. Мануленко В.В., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009;(2):3–14. [Manulenko V.V., Shishkin A.N., Mazurenko S.O. Clinical peculiarities of the osteopathy development at patients with the 2nd type of diabetes mellitus. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Saint-Petersburg University Herald 2009;(2):3–14. (In Russ.)].
3. Шостак Н.А. Остеопороз: современные аспекты диагностики и лечения. Лечащий врач 2004;(7):26–9. [Shostak N.A. Osteoporosis: modern aspects of the diagnostics and treatment. Lechashchiy vrach = Assistant Physician 2004;(7):26–9. (In Russ.)].
4. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. М.: Медицина, 1997. [Nasonova V.A., Bunchuk N.V. Rheumatic diseases. M.: Meditsina, 1997. (In Russ.)].
5. Суслов Е.И. Роль возрастных изменений сосудов и атеросклероза в генезе остеопороза. Морфология 1975;(2):154–7. [Suslov E.I. The role of age changes of vessels and atherosclerosis in the osteoporosis genesis. Morfologiya = Morphology 1975;(2):154–7. (In Russ.)].
6. Leslie W.D., O'Donnell S., Jean S. et al. Trends in hip fracture rates in Canada. JAMA 2009;302(8):883–9.
7. Строчкова Ю.О., Лаптев В.Я., Горбунов Н.А. Применение цифровой малодозной рентгенографии для диагностики постменопаузальной остеопении. Доступно по: <http://zhuravlev.info/modules.php?name=News&file=article&sid=145>. [Strochkova Y.O., Laptev V.Y., Gorbunov N.A. Application of the digital small dosage radiography for the diagnostics of the postmenopausal osteopenia. Available at: <http://zhuravlev.info/modules.php?name=News&file=article&sid=145>.
8. Hansen L., Mathiesen A.S., Vestergaard P. et al. A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? Arch Osteoporos 2013;8:126.
9. Новикова В.А., Аутлева Ф.Р., Хосева Е.Н. Современные возможности лечения и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе. Гинекология 2012;14(1):48–51. [Novikova V.A., Autleva F.R., Hoseva E.N. Modern opportunities of the osteoporosis prophylactics and treatment at women in the menopause. Ginekologiya = Gynecology 2012;14(1):48–51. (In Russ.)].
10. Цейтлин О.Я. Эпидемиология остеопороза. Вестник Академии медицинских наук 2002;(3):54–7. [Tseytlin O.Y. Osteoporosis epidemiology. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Academy of Medical Sciences 2002;(3):54–7. (In Russ.)].
11. Лирцман В.М., Зоря В.И., Гнетецкий С.Ф. Проблема лечения переломов шейки бедра на рубеже столетий. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 1997;(2):12–8. [Lirstman V.M., Zorya V.I., Gnetetsky S.F. Problem of treatment of femoral fractures at the turn of the century. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova = N.N. Priorov Traumatology and Orthopedics Herald 1997;(2):12–8. (In Russ.)].
12. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int 1997;7(5):407–13.
13. Мыркасымова А.К. Скрининг-диагностика нарушений минеральной плотности костной ткани у старших возрастных категорий населения города Актобе. Вестник Казахского национального медицинского университета 2013;(2):154–8. [Myrkasymova A.K. Screening-diagnostics of damages of the mineral density of bone tissue at eldest age categories of Aktobe population. Vestnik Kazakhogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Herald of Kazakh National Medical University 2013;(2):154–8. (In Russ.)].
14. van Balen R., Steyerberg E.W., Polder J.J. et al. Hip fracture in elderly patients: outcomes for function, quality of life, and type of residence. Clin Orthop Relat Res 2001;(390):232–43.
15. Kramer A.M., Steiner J.F., Schlenker R.E. et al. Outcomes and costs after hip fracture and stroke. A comparison of rehabilitation settings. JAMA 1997;277(5):396–404.
16. Melton L.J. 3rd. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. J Bone Miner Res 2003;18(6):1139–41.
17. Iorio R., Healy W.L., Lemos D.W. et al. Displaced femoral neck fractures in the elderly: outcomes and cost effectiveness. Clin Orthop Relat Res 2001;(383):229–42.
18. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. Русский медицинский журнал 2004;12(24):1–8. [Rodionova S.S., Kolondaev A.F., Solod E.I. Combined treatment of femoral fractures at the osteoporosis background. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2004;12(24):1–8. (In Russ.)].
19. Кочиш А.Ю., Мироненко А.Н., Ласунский С.А., Стафеев Д.В. Возможности фармакологической коррекции постменопаузального остеопороза у пациенток с внесуставными переломами проксимального от-

- дела бедренной кости. *Травматология и ортопедия России* 2011;2(60):50–6. [Kochish A.Yu., Mironenko A.N., Lasunsky S.A., Stafeyev D.V. Possibilities of the pharmacological correction of the postmenopausal osteoporosis at patients with abarticular fractures of the proximal femoral fracture. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics in Russia* 2011;2(60):50–6. (In Russ.)].
20. Шевалаев Г.А., Дёмин В.П., Волгаев Б.К., Ефремов И.М. Переломы проксимального отдела бедра у взрослых. *Альманах современной науки и образования* 2009;(5):181–2. [Shevalaev G.A., Dyomin V.P., Volgaev B.K., Efremov I.M. Proximal Femoral Fractures at Adults. *Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya = Almanac of the Modern Science and Education* 2009;(5):181–2. (In Russ.)].
21. Климовицкий В.Г., Канзюба М.А., Канзюба А.И. Внутрисуставные переломы шейки бедренной кости у пациентов в возрасте до 50 лет (особенности механогенеза и лечения). *Травма* 2008;9(3):304–9. [Klimovitsky V.G., Kanzyuba M.A., Kanzyuba A.I. Intra-articular femoral fractures at patients at the age beyond 50 y.o. (peculiarities of the mechanical origin and treatment). *Travma = Injury* 2008;9(3):304–9. (In Russ.)].
22. Зоря В.И., Гнетецкий С.Ф., Гурьев В.В. К вопросу о тотальном эндопротезировании повреждений тазобедренного сустава у лиц старческого возраста. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского округа РАМН* 2006;(4):117–22. [Zorya V.I., Gnetetsky S.F., Guriev V.V. To the issue on the total hip arthroplasty at aged people. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo okruga RAMN = Bulletin of the East-Siberian Scientific Center the Siberian District of RAMS* 2006;(4):117–22. (In Russ.)].
23. Brox W.T., Roberts K.C., Taksali S. et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Guideline on Management of Hip Fractures in the Elderly. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(14):1196–9.
24. Jiang Y., Zhang Z.L., Zhang Z.L. et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging* 2014;9:121–7.
25. Gregersen M., Mørch M.M., Hougaard K., Damsgaard E.M. Geriatric intervention in elderly patients with hip fracture in an orthopedic ward. *J Inj Violence Res* 2012;4(2):45–51.
26. Rostagno C., Cartei A., Buzzi R. et al. Multidisciplinary Approach to Hip Fracture in the Elderly: Florence Experience. *Emergency Med* 2013;3:148.
27. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Николаев А.В. Политензофасцикулярный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 1998;(1):21–6. [Solod E.I., Lazarev A.F., Nicolaev A.V. Politense fascicular osteosynthesis at femoral fractures of elderly patients. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova N.N. Priorov Traumatology and Orthopedics Herald* 1998;(1):21–6. (In Russ.)].
28. Лазарев А.Ф., Солод Э.И. Малоинвазивный перкутанный остеосинтез переломов шейки бедренной кости у пожилых больных на фоне остеопороза. *Клиническая геронтология* 2003;9(6):24–7. [Lazarev A.F., Solod E.I. Minimally invasive percutaneous osteosynthesis of femoral fractures at elderly patients at the osteoporosis background. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2003;9(6):24–7. (In Russ.)].
29. Шигарев В.М., Новичков С.И. Остеосинтез чрезвертельных переломов бедренной кости у лиц старческого возраста. *Гений ортопедии* 2004;(4):99–100. [Shigarev V.M., Novichkov S.I. Osteosynthesis of petrochanteric femoral fractures at elderly people. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopedics* 2004;(4):99–100. (In Russ.)].
30. Fensky F., Nüchtern J.V., Kolb J.P. et al. Cement augmentation of the proximal femoral nail antirotation for the treatment of osteoporotic petrochanteric fractures a biomechanical cadaver study. *Injury* 2013;44(6):802–7.
31. Blankstein M., Widmer D., Götzen M. et al. Assessment of intraosseous femoral head pressures during cement augmentation of the perforated proximal femur nail antirotation blade. *J Orthop Trauma* 2014;28(7):398–402.
32. Erhart S., Kammerlander C., El-Attal R., Schmoelz W. Is augmentation a possible salvage procedure after lateral migration of the proximal femur nail antirotation? *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(11):1577–81.
33. Erhart S., Schmoelz W., Blauth M., Lenich A. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation. *Injury* 2011;42(11):1322–7.
34. Родионова С.С., Макаров М.А., Колондаев А.Ф., Гаврюшенко Н.С. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе. *Вестник травматологии и ортопедии* 2001;(2):76–80. [Rodionova S.S., Makarov M.A., Kolondaev A.F., Gavrushenko N.S. The meaning of the mineral density and of bone tissue quality indices for the provision of its durability at osteoporosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Traumatology and Orthopedics Herald* 2001;(2):76–80. (In Russ.)].
35. Akkus O., Adar F., Schaffler M.B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. *Bone* 2004;34(3):443–53.
36. Huusko T.M., Karppi P., Kautiainen H. et al. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2002;71(6):478–84.
37. Солод Э.И., Родионова С.С., Лазарев А.Ф. и др. Использование альфа-кальцидола и миакальцика в комплексном лечении внутри- и околосуставных переломов проксимального отдела бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста. *Остеопороз и остеопатии* 1999;(1):37–9. [Solod E.I., Rodionova S.S., Lazarev A.F. et al. Use of alphacalcidol and miacalci in the comprehensive treatment of intra-articular and juxta-articular fractures of the proximal femoral section at elderly patients. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies* 1999;(1):37–9. (In Russ.)].
38. Peng J., Liu Y., Chen L., et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: A meta-analysis. *Pak J Med Sci* 2016;32(2):499–504.
39. Gupta A., March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr* 2016;39(2):40–6.
40. Toussaint N.D., Elder G.J., Kerr P.G. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):221–33.
41. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2):243–54.
42. Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(5):976–82.
43. Родионова С.С., Солод Э.И., Лазарев А.Ф. Клинические рекомендации. Лечение патологических переломов шейки бедренной кости, возникших на фоне системного остеопороза. М., 2013. [Rodionova S.S., Solod E.I., Lazarev A.F. Clinical recommendations. Treatment of pathologic femoral fractures at the background of the systemic osteoporosis. Moscow, 2013. (In Russ.)].
44. Nishii Y. Rationale for active vitamin D and analogs in the treatment of osteoporosis. *J. Cell Biochem* 2003;88(2):381–6.
45. Shiraki M., Fukuchi M., Kiriyama T. et al. Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004;22(4):352–9.
46. Родионова С.С., Швец В.Н. Гистоморфометрическая оценка влияния различных фармпрепаратов на течение остеопороза. *Остеопороз и остеопатии* 1998;(3):36–8. [Rodionova S.S., Shvets V.N. Histomorphological evaluation of the influence of different pharmaceuticals on the osteoporosis treatment. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies* 1998;(3):36–8. (In Russ.)].

47. Elders P.J., Netelenbos J.C., Lips P. et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):533–40.
48. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;13(1):27–38.
49. Bouillon R., Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. *Bonekey Rep* 2014;3:480.
50. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А. и др. Коррекция недостаточности витамина D. Эффективная фармакотерапия 2014;(3):38–45. [Zakharova I.N., Vasilieva S.V., Dmitrieva Y.A. et al. Correction of the vitamin D insufficiency. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmaceutical Therapy* 2014;(3):38–45. (In Russ.)].
51. Родионова С.С., Донская Г.А., Колондаев А.Ф. и др. Влияние творожистых фитопаст на гомеостаз кальция и метаболизм костной ткани. Остеопороз и остеопатии 2002;(2):17–8. [Rodionova S.S., Donskaya G.A., Kolondaev A.F. et al. Influence of clotty phytopastes on the bone tissue metabolism. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies* 2002;(2):17–8. (In Russ.)].
52. Aloia J.F., Vaswani A., Yeh J.K. et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994;120(2):97–103.

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.Т. Коцюева, О.Л. Бокерия

Отделение хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Оланна Таймуразовна Коцюева olana-kocoeva@mail.ru

Цель исследования — анализ отдаленных результатов медикаментозного и хирургических методов лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. Исследованы данные 90 пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), проходивших лечение в НЦССХ им. А.Н. Бакулева в 2007 г. Все пациенты были разделены на 3 группы (по 30 человек): 1-я — группа стандартной медикаментозной терапии (MT), 2-я — группа сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и 3-я — пациенты крайне тяжелой категории, которым была выполнена ортотопическая пересадка сердца. Пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет для оценки отдаленных результатов лечения ХСН.

Результаты. Группа пациентов с тяжелой ХСН, находящихся на СРТ, по сравнению с группой больных, получавших MT, характеризовалась в течение 5-летнего наблюдения более низкой частотой общей летальности (7 % против (vs) 37 %), смертности от прогрессирования ХСН (0 % vs 37 %), повторных госпитализаций по поводу ХСН (10 % vs 70 %), нефатальных сердечно-сосудистых событий (0 % vs 13 %), необходимости в трансплантации сердца (10 % vs 63 %), а также более высокой долей пациентов, у которых на фоне лечения наблюдали снижение ФК ХСН (87 % vs 33 %). Пациенты с пересадкой сердца значительно отличались от группы, находящейся на MT, меньшей частотой повторных госпитализаций по поводу ХСН (37 % vs 70 %), трансплантаций сердца (в данном случае повторных — 23 % vs 63 %) и большей частотой улучшений ФК ХСН (77 % vs 33 %).

Заключение. Хирургические методы лечения пациентов с тяжелой ХСН демонстрируют существенное преимущество перед общепринятой MT с точки зрения улучшения 5-летнего прогноза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, медикаментозная терапия, сердечная ресинхронизирующая терапия, пересадка сердца, 5-летний прогноз, летальность, прогрессирование сердечной недостаточности, частота госпитализаций, функциональный класс сердечной недостаточности, мозговой инсульт

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-25-31

ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF MEDICAL AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC HEART FAILURE

O. T. Kotsoeva, O. L. Bockeriya

Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow, 119049, Russia

Objective: study was analysis of long-term results of medical and surgical treatment of patients with severe chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. We studied 90 patients with CHF III–IV functional class (FC) of NYHA, treated in A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery in 2007. All patients were divided into 3 groups: 30 patients who underwent conventional medical therapy (MT); 30 patients who underwent cardiac resynchronization therapy (CRT); 30 patients extremely severe category, which was performed orthotopic heart transplantation. Patients were followed up for 5 years to assess long-term results of treatment of CHF.

Results. In patients with severe CHF, CRT (with respect to MT) significantly reduces the 5-year risk of total mortality, death from progressive heart failure, rehospitalization for heart failure, cardiac arrhythmias, need for heart transplantation, as well as helping to reduce FC of CHF, and an increase in ejection fraction the left ventricle.

Conclusion. Surgical treatment of patients with severe CHF demonstrated a significant advantage over conventional MT in terms of improving the 5-year forecast.

Key words: chronic heart failure, drug therapy, cardiac resynchronization therapy, heart transplantation, 5-year risk, progression of heart failure, mortality, frequency of hospitalizations, functional class of heart failure, stroke

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — актуальная проблема современной кардиологии. К настоящему времени разработаны и постоянно совершенствуются клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН [1–5], предлагаются модели организации медицинской помощи [6], оценки ее качества и эффективности [7], создаются регистры больных ХСН [8–14].

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики, диагностики и лечения ХСН, у многих пациентов заболевание прогрессирует вплоть до тяжелых стадий. Общепринятая медикаментозная терапия (МТ) у данной группы больных уже не всегда оказывает желаемый эффект, что стало причиной развития хирургических методов лечения тяжелой ХСН, таких как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), системы вспомогательного кровообращения (СВК) и трансплантация сердца. Каждый из хирургических методов уже показал свою эффективность при лечении ХСН [15–21]. Однако вопрос отдаленных результатов медикаментозного и хирургических методов лечения пациентов с тяжелой ХСН остается плохо изученным.

Цель данного исследования — анализ отдаленных результатов медикаментозного и хирургических методов лечения пациентов с тяжелой ХСН на основе собственного опыта НЦССХ им. А. Н. Бакулева.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 90 пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), проходивших лечение в НЦССХ им. А. Н. Бакулева в 2007 г.

Дизайн исследования был одобрен этической комиссией НЦССХ им. А. Н. Бакулева. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все больные прошли полное клиническое обследование, включающее, в том числе, инструментальные исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальную и трансэзофагеальную эхокардиографию (ЭхоКГ), тканевое доплеровское исследование, коронароангиографию), лабораторные методы исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови).

Диагноз ХСН устанавливали на основании жалоб больного, данных анамнеза и инструментального исследования в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1, 2]. Все пациенты на момент включения в исследование находились в состоянии относительной компенсации и по тяжести ХСН соответствовали III–IV ФК по NYHA. МТ также проводили согласно клиническим рекомендациям [1, 2].

Перед принятием решения о включении в «лист ожидания» на трансплантацию сердца все пациенты были обследованы по программе потенциального реципиента в целях определения показаний, а также исключения абсолютных и относительных противопоказаний для оперативного лечения. В итоге все больные были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — 30 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, которым была проведена МТ;
- 2-я группа — 30 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, которым была выполнена СРТ;
- 3-я группа — 30 пациентов крайне тяжелой категории, которым была выполнена ортотопическая пересадка сердца по Shumway в условиях искусственного кровообращения. Из них 27 пациентам пересадка сердца была выполнена сразу (подгруппа 3а), а в отношении 3 в предтрансплантационном периоде по показаниям использовали СВК (подгруппа 3б).

Краткая клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Пациенты в 1-й и 2-й группах были старше, чем пациенты, которым проводили радикальную коррекцию ХСН (3-я группа). Основным этиологическим фактором развития ХСН в общей выборке (за исключением 1-й группы) была дилатационная кардиомиопатия. В 1-й группе и подгруппе 3а большее количество пациентов имели ХСН III ФК по NYHA, а во 2-й группе и подгруппе 3б — IV ФК по NYHA. Сопутствующая кардиальная патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный миокардит) в большем проценте случаев встречалась в 1-й и 2-й группах. Группа 3 характеризовалась значительно большими размерами левого желудочка относительно других групп пациентов. Уровень мозгового натрийуретического гормона (BNP) — основного биохимического маркера тяжести сердечной недостаточности — у больных 3-й группы был значительно выше, чем в 1-й и 2-й. Всем пациентам проводили ультразвуковую оценку внутри- и межжелудочковой диссинхронии (показатель временной задержки трансортального потока (APE), показатель временной задержки транслегочного потока (PPE), показатель межжелудочковой механической задержки (IVMDint)), по результатам которой во 2-й группе выявлена значимая внутри- и межжелудочковая диссинхрония. В 3-й группе отмечено наибольшее снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (оценивали по показателю, представляющему интеграл линейной скорости кровотока (VTI), и показателю скорости увеличения давления в полости левого желудочка в начале периода изгнания (dP/dt)). Высокий процент атриовентрикулярных (AB) блокад III степени во 2-й группе обусловлен искусственно созданным АВ-блоком вследствие радиочастотной

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметр	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 30)	
			подгруппа 3а (n = 27)	подгруппа 3б (n = 3)
Возраст, лет	57,1 ± 6,4	54,21 ± 9,67	37,6 ± 12,8	35,7 ± 12,9
Мужской пол	21 (70 %)	19 (63 %)	17 (63 %)	1 (33 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2 ± 2,4	33,4 ± 2,5	23,8 ± 4,8	23,8 ± 4,8
Аваскулярный некроз головки бедра, %	31	2,4	147	11,4
Дилатационная кардиомиопатия	12 (40 %)	18 (60 %)	17 (63 %)	3 (100 %)
Ишемическая кардиомиопатия	18 (60 %)	12 (40 %)	7 (26 %)	–
Гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная форма)	–	–	1 (3 %)	–
Гипертрофическая кардиомиопатия (рестриктивная форма)	–	–	1 (3 %)	–
Артериальная гипертензия	28 (93 %)	16 (53 %)	1 (3 %)	–
Ишемическая болезнь сердца	18 (60 %)	14 (47 %)	2 (7 %)	–
Инфаркт миокарда (в анамнезе)	10 (33 %)	12 (40 %)	7 (26 %)	–
Новообразования сердца	–	–	1 (3 %)	–
Миокардит (в анамнезе)	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)	–
Хронический пиелонефрит	2 (7 %)	2 (7 %)	2 (7 %)	–
Нефрэктомия	–	1 (3 %)	–	–
Длительность хронической сердечной недостаточности, мес	6,4 ± 2,1	5,6 ± 2,3	4,8 ± 3,4	4,8 ± 3,4
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA	19 (63 %)	10 (33 %)	17 (63 %)	–
Хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA	11 (37 %)	20 (67 %)	10 (37 %)	3 (100 %)
Стентирование (в анамнезе)	12 (40 %)	14 (47 %)	–	–
Аортокоронарное шунтирование (в анамнезе)	2 (7 %)	5 (17 %)	–	–
Аневризма левого желудочка	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)	–
Транзиторная ишемическая атака (в анамнезе)	1 (3 %)	2 (7 %)	–	–
QRS на электрокардиограмме > 120 мс	9 (30 %)	26 (87 %)	8 (30 %)	1 (33 %)
Блокада левой ножки пучка Гиса (передняя ветвь)	6 (20 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	–
Блокада левой ножки пучка Гиса (задняя ветвь)	–	–	2 (7 %)	–
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	1 (3 %)	26 (87 %)	5 (19 %)	1 (33 %)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	–	2 (7 %)	6 (22 %)	–
Атриовентрикулярная блокада I степени	3 (10 %)	4 (13 %)	2 (7 %)	–
Атриовентрикулярная блокада III степени	–	16 (53 %)	–	–
Постоянная фибрилляция предсердий	2 (7 %)	13 (43 %)	6 (22 %)	–
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	4 (13 %)	4 (13 %)	–	–
Постоянное трепетание предсердий	–	–	1 (3 %)	–
Пароксизмальное трепетание предсердий	2 (7 %)	4 (13 %)	–	–
Желудочковая экстрасистолия III степени по Лауну	2 (7 %)	–	–	–

Окончание таблицы

Параметр	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 30)	
			подгруппа 3а (n = 27)	подгруппа 3б (n = 3)
Желудочковая экстрасистолия IVa степени по Лауну	2 (7 %)	8 (27 %)	—	—
Желудочковая экстрасистолия IVb степени по Лауну	4 (13 %)	15 (50 %)	6 (22 %)	1 (33 %)
Фибрилляция желудочков	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (33 %)
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	265,0 ± 6,4	285,0 ± 10,34	302,9 ± 110,8	220,3 ± 47,1
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	199,4 ± 3,6	206 ± 7,77	230,1 ± 93,7	180,3 ± 54,9
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	7,7 ± 0,5	7,5 ± 0,11	7,5 ± 1,1	6,9 ± 0,5
Конечный систолический размер левого желудочка, см	6,1 ± 0,21	6,3 ± 0,11	6,8 ± 1,1	6,1 ± 0,5
Фракция выброса левого желудочка, %	31,2 ± 2,5	28,0 ± 0,68	23,9 ± 6,4	18,3 ± 7,0
Уровень натрийуретического гормона (BNP), пг/мл	1387,3 ± 56,2	1560,0 ± 102,1	2244,5 ± 859,0	3389 ± 127,3
Показатель временной задержки трансортального потока (APE), мс	136,6 ± 40,7	167,8 ± 30,8	147,6 ± 53,2	137,5 ± 43,2
Показатель временной задержки транслегочного потока (PPE), мс	107,5 ± 32,6	129,8 ± 34,5	129,6 ± 23,6	133,6 ± 21,6
Показатель межжелудочковой механической задержки (IVMDint), мс	36,4 ± 24,3	42,5 ± 20,3	34,7 ± 13,4	36,5 ± 13,6
Показатель скорости увеличения давления в полости левого желудочка в начале периода изгнания (dP/dt), мм рт. ст./с	453,7 ± 77,5	424,9 ± 100,5	321,1 ± 44,3	320,6 ± 45,9
Интеграл линейной скорости кровотока (VTI)	7,9 ± 0,9	8,6 ± 1,7	6,3 ± 2,1	5,8 ± 1,5

Примечание. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для количественных переменных, а для качественных — в виде абсолютного числа пациентов и их доли (в процентах) от численности группы; IVMDint определяется разницей во времени между трансортальным и транспульмональным потоками; VTI — показатель, позволяющий судить об ударном объеме левого желудочка.

модификации АВ-проведения у пациентов с тахиформой фибрилляции предсердий (см. табл. 1).

После выписки из НЦССХ им. А.Н. Бакулева пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет в целях оценки отдаленных результатов лечения ХСН (MT, СРТ, пересадка сердца, пересадка сердца с предшествующим использованием СВК). В течение всего срока наблюдения больные находились на оптимальной MT в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 2]. Группа 1 являлась группой сравнения для оценки исходов во 2-й и 3-й группах.

Первичные конечные точки исследования:

- общая летальность;
- смертность по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- смертность вследствие прогрессирования ХСН.

Вторичные конечные точки исследования:

- повторные госпитализации по поводу ХСН;
- нефатальные сердечно-сосудистые события (острый коронарный синдром, мозговой инсульт);
- трансплантация сердца;

- улучшение ФК ХСН по NYHA;
- изменение фракции выброса левого желудочка.

Статистическую обработку клинических данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для количественных переменных, а для качественных — в виде абсолютного числа пациентов и их доли (в процентах) от численности группы. Сравнение групп выполняли на основе критерия Манна–Уитни. Частотные оценки сравнивали на основе t-критерия.

Результаты

Частоты наступления конечных точек в группах исследования представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание повышенная частота встречаемости негативных конечных точек исследования (общая летальность (см. рисунок), смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от прогрессирования ХСН, повторная госпитализация по поводу ХСН, сердечно-сосудистые события

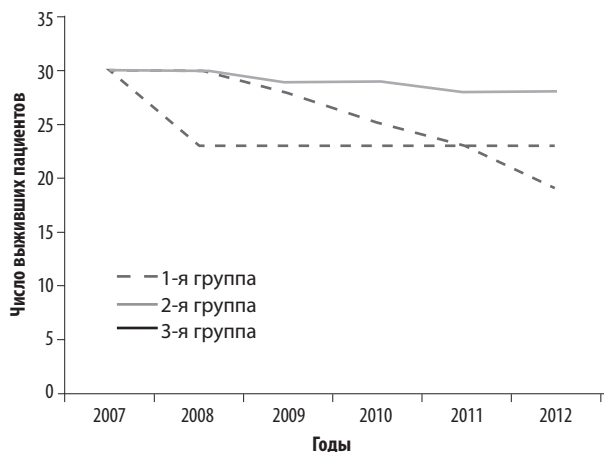
Таблица 2. Частота наступления конечных точек в исследуемых группах пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью в течение 5 лет, n (%)

Конечные точки	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 30)
Первичные			
Общая летальность	11 (37)	2 (7)*	7 (23)
Смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний	11 (37)	0*	7 (23)
Смертность вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности	11 (37)	0*	7 (23)
Вторичные			
Повторные госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности	21 (70)	3 (10)*	11 (37)*
Сердечно-сосудистые события	4 (13)	0*	1 (3)
Трансплантации сердца	19 (63)	3 (10)*	7 (23)*
Улучшение функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA	10 (33)	26 (87)*	23 (77)*

*Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от частоты возникновения аналогичной конечной точки в 1-й группе.

и трансплантация сердца) в 1-й группе (пациенты, находящиеся на МТ) относительно 2 других групп пациентов.

Во 2-й группе (больные, находящиеся на СРТ), наоборот, наблюдали наименьшую встречаемость всех изучаемых негативных конечных точек в ходе исследования. Особенно отметим отсутствие в данной группе пациентов, умерших по причине ССЗ. Общая летальность также была наименьшей относительно 2 других групп. Большинство различий между 1-й и 2-й группами по частоте наступления конечных точек были статистически значимы ($p < 0,05$), кроме нефатальных сердечно-сосудистых событий.



Выживаемость пациентов в исследуемых группах в течение 5-летнего периода наблюдения

Группа 3 (пациенты с пересадкой сердца) имела меньшее количество значимых различий с 1-й группой по встречаемости изучаемых конечных точек, чем 2-я группа. В частности, частота летальных исходов и необходимость в трансплантации сердца (в данном случае повторной) были статистически сопоставимы с таковыми у больных 1-й группы. Отметим, что все случаи летальных исходов в 3-й группе зарегистрированы в 1-й год после включения в исследование.

Улучшение ФК ХСН по NYHA чаще отмечали во 2-й и 3-й группах. При этом частота данного положительного результата лечения более чем в 2 раза была выше таковой в 1-й группе.

Важно отметить, что в исследуемых группах единственной причиной сердечно-сосудистой смертности являлось прогрессирование ХСН (применимо для 1-й и 3-й групп; во 2-й группе пациентов, умерших от ССЗ, не было).

Отметим, что и СРТ, и пересадка сердца не показали преимуществ перед общепринятой МТ с позиции снижения риска нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволяют судить о преимуществах хирургических методов лечения тяжелой ХСН относительно общепринятой МТ. Особенно значительное снижение частоты неблагоприятных исходов в течение 5-летнего периода наблюдения отмечено у пациентов, получивших СРТ,

что может быть связано с несколько более высоким исходным уровнем фракции выброса левого желудочка. Заметим, что выраженная внутри- и межжелудочковая диссинхрония, являющаяся патогенетической основой влияния СРТ, определяет высокий риск у пациентов с тяжелой ХСН [22].

Число вынужденных трансплантаций сердца преобладало в группе пациентов, находящихся на МТ, что может косвенно указывать на возможность применения СРТ как эффективного альтернативного метода лечения тяжелой ХСН.

СРТ может рассматриваться как серьезная альтернатива пересадке сердца у пациентов, для которых трансплантация является неизбежной, несмотря на серьезные риски данной операции [23, 24]. Особенно учитывая факт того, что пересадка сердца вряд ли может кардинально изменить ситуацию в лечении тяжелой ХСН на популяционном уровне [25].

В работе S. Zabarovskaja и соавт. [21] было показано, что у больных женского пола, которым была выполнена СРТ, по сравнению с мужчинами отмечался более низкий уровень смертности. Гендерный фактор также может влиять и на результаты нашего исследования. Однако оценить значение пола для сопоставления отдаленного прогноза для различных типов лечения тяжелой ХСН не представляется возможным, учитывая небольшое число пациентов в группах исследования. Отметим, что 1-я и 2-я группы и подгруппа 3а сопоставимы по полу, соответственно, можно полагать влияние данного фактора в нашем исследовании минимальным.

Также важное значение в эффективности СРТ в отдаленном прогнозе играют нарушения функции почек [26] и другие сопутствующие заболевания [27]. В нашем исследовании частота встречаемости почеч-

ной патологии была низкой и сопоставимой во всех исследуемых группах пациентов. Распространенность прочих сопутствующих заболеваний также была сопоставима в группах сравнения.

Ограничения исследования

Существенным ограничением для интерпретации результатов проведенного исследования является некоторая разнородность сравниваемых групп пациентов по этиологии ХСН, что обуславливает особенности клинического течения сердечной недостаточности и может влиять на результаты исследования. Особенно данное ограничение актуально для 1-й группы (пациенты, находящиеся на МТ). Тем не менее мы полагаем, что полученные результаты могут иметь значение для клинической практики, учитывая в целом ограниченное количество доступной в литературе информации о сравнительной эффективности методов лечения тяжелой ХСН.

Заключение

Хирургические методы лечения пациентов с тяжелой ХСН демонстрируют определенное преимущество перед общепринятой МТ с точки зрения улучшения 5-летнего прогноза.

Выявлено, что СРТ снижает 5-летнюю общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с тяжелой ХСН по сравнению с общепринятой МТ и потребность в последующей трансплантации сердца, а также улучшает течение заболевания. Несколько менее выраженное преимущество пересадки сердца над МТ, по сравнению с СРТ, может быть обусловлено более тяжелым клиническим статусом пациентов, для которых данный тип хирургического лечения является жизнесохраняющим выбором.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(1):4–41. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artyunov G.P. et al. National recommendations of the All-Russian Scientific Cardiologists' Society and of the Society of Cardiac Failure Experts for the diagnostics and treatment of the CCF (second revision). Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure Journal 2007;8(1):4–41. (In Russ.)].
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года). Журнал Сердечная недостаточность 2010;11(1):3–62. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artyunov G.P. et al. National recommendations of the All-Russian Scientific Cardiologists' Society and of the Society of Cardiac Failure Experts for the diagnostics and treatment of the CCF (third revision). Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure Journal 2010;11(1):3–62. (In Russ.)].
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013;14(7):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artyunov G.P. et al. National recommendations of the All-Russian Scientific Cardiologists' Society and of the Society of Cardiac Failure Experts for the diagnostics and treatment of the CCF (fourth revision). Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure Journal 2013;14(7):379–472. (In Russ.)].
4. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33(14):1787–847.
5. National Clinical Guidelines Centre (UK). Chronic Heart Failure: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care (NICE Clinical Guidelines, No. 108). London: Royal College of Physicians (UK), 2010.
6. Киселев А.Р., Шварц В.А., Водолазов А.М. и др. Организационно-технологиче-

- ская модель оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1(3):0304. [Kiselev A.R., Shvartz V.A., Vodolazov A.M. et al. Organizational & technologic model of medical assistance to patients with chronic cardiac failure. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2014;1(3):0304. (In Russ.)].
7. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Попова Ю.В. и др. Методология клинических индикаторов качества медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардио-ИТ 2014;1(1):0103. [Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Popova Y.V. et al. Methodology of clinical indicators of the medical assistance to patients with cardiovascular diseases. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2014;1(1):0103. (In Russ.)].
8. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1(2):0202. [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Y., Gridnev V.I. et al. Structure of initial elements of the data base of the Russian registry of patients with blood hypertension, ischemic heart diseases and chronic heart failure. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2014;1(2):0202. (In Russ.)].
9. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Руководство пользователя российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1(2):0204. [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Y., Gridnev V.I. et al. Guidelines for the user of the Russian registry of patients with blood hypertension, ischemic heart diseases and chronic heart failure. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2014;1(2):0204. (In Russ.)].
10. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Коротин А.С. и др. Публичный отчет о качестве медицинской помощи больным со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 2013 году: данные регистра ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности по г. Саратову. Кардио-ИТ 2014;1(4):0402. [Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Korotin A.S. et al. Public report on the quality of the medical assistance with stable ischemic heart disease and chronic cardiovascular failure in 2013 году: data of the ischemic heart disease and chronic heart failure registry for the city of Saratov. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2014;1(4):0402. (In Russ.)].
11. Коротин А.С., Посненкова О.М., Киселев А.Р. и др. Выполнение рекомендованных мероприятий медицинской помощи у больных с хронической сердечной недостаточностью: данные российского регистра за 2014 год. Кардио-ИТ 2015;2(1):0104. [Korotin A.S., Posnenkova O.M., Kiselev A.R. et al. Performance of recommended medical measures at patients with chronic cardiac failure: Russian registry data for the year 2014. *Kardio-IT = Cardio-IT* 2015;2(1):0104. (In Russ.)].
12. De Sutter J., Pardaens S., Audenaert T. et al. Clinical characteristics and short-term outcome of patients admitted with heart failure in Belgium: results from the BIO-HF registry. *Acta Cardiol* 2015;70(4):375–85.
13. Correale M., Totaro A., Ferraretti A. et al. Additional Prognostic Value of EAS index in predicting the occurrence of rehospitalizations in chronic heart failure: data from the Daunia Heart Failure Registry. *Eur J Clin Invest* 2015;45(10):1098–105.
14. Li S.J., Sartipy U., Lund L.H. et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015;8(5):871–9.
15. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845–53.
16. Anyanwu A.C., Rogers C.A., Murday A.J., Steering Group. Intrathoracic organ transplantation in the United Kingdom 1995–99: results from the UK cardiothoracic transplant audit. *Heart* 2002;87(5):449–54.
17. Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report–2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(9):950–70.
18. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. М.: Абис, 2007. [Kuznetsov V.A. Cardiac resynchronizing therapy: selected issues. Moscow: Abis, 2007. (In Russ.)].
19. Ревিশвили А.Ш., Неминуший Н.М. Сердечная ресинхронизирующая терапия 20. в лечении хронической сердечной недостаточности. Вестник аритмологии 2007;(48):47–57. [Revishvili A.S., Neinushchty N.M. Cardiac re-synchronizing therapy in the treatment of the chronic cardiac failure. *Vestnik aritmologii = Arrhythmology Herald* 2007;(48):47–57. (In Russ.)].
21. McAlister F.A., Ezekowitz J., Hooton N. et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007;297(22):2502–14.
22. Zabarovskaja S., Gadler F., Braunschweig F. et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2012;14(8):1148–55.
23. Bax J.J., Bleeker G.B., Marwick T.H. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1834–40.
24. Kantrowitz A., Haller J.D. Symposium on human heart transplantation. Introduction. *Am J Cardiol* 1968;22(6):761.
25. Eichhorn E.J. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110 Suppl 7A:14S–36S.
26. Anyanwu A., Treasure T. Prognosis after heart transplantation: transplants alone cannot be the solution for end stage heart failure. *BMJ* 2003;326(7388):509–10.
27. Van Bommel R.J., Mollema S.A., Borleffs C.J. et al. Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):549–55.
28. Theuns D.A., Schaer B.A., Soliman O.I. et al. The prognosis of implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: comorbidity burden as predictor of mortality. *Europace* 2011;13(1):62–9.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

Кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Ирина Александровна Золотовская zolotovskaya@list.ru

Цель исследования — изучение клинической эффективности нафтидрофурила в аспекте коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции (МЦ) во взаимосвязи с влиянием на параметры эндотелиальной дисфункции (ЭД) у коморбидных больных, перенесших инсульт.

Материалы и методы. В исследование включены 95 пациентов, перенесших инсульт по ишемическому типу в каротидном бассейне. Средний возраст больных составил $69,0 \pm 5,3$ года, давность инсульта — $73,5 \pm 8,4$ дня. Пациенты были рандомизированы слепым методом конвертов в 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям. Больным 1-й группы (основной, $n = 47$) назначен препарат нафтидрофурил (Дузофарм) в суточной дозе 300 мг, больные 2-й группы (сравнения, $n = 48$) получали только базовую терапию. В качестве контроля (3-я группа) были отобраны 50 человек без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Определяли биохимические параметры крови: глюкозу, креатинин, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды; уровни маркеров ЭД: фактора Виллебранда (ФВ), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАП1), антитромбина III (АТ III) и плазминогена. Изучение МЦ проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии. Длительность периода наблюдения составила 6 мес, в течение которых выполнены 4 визита.

Результаты. Исходная задача по формированию групп в рамках протокола исследования была решена в полном объеме. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие улучшение показателя средней перфузии, коэффициента вариации, а также эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микрососудов, повышение перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке. Установлено, что индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке (Sm) — основной показатель, отражающий степень насыщения кислородом микрокровоотока, — у больных 1-й группы через 3 и 6 мес статистически значимо коррелировал с уровнями ФВ, РАП1, АТ III, плазминогена. По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудов, были отмечены корреляционные связи с показателями ЭД. Полученные данные наглядно демонстрируют связь между улучшением параметров МЦ и показателями ЭД у пациентов 1-й группы.

Заключение. Возможность коррекции изменений на уровне МЦ, приводящих к усугублению ишемии и прогрессированию ЭД, является одним из перспективных направлений в комплексной терапии больных, перенесших инсульт. Задача лекарственной терапии — предотвратить прогрессирование ЭД, уменьшить сосудистый тонус и восстановить уровень адекватной гемоперфузии тканей.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, коморбидность, лазерная доплеровская флоуметрия, индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, антитромбин III, нафтидрофурил

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS OF MICROCIRCULATION IN TERMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMORBID PATIENTS SUFFERED STROKE EVENT

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

Chair of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusiology, State Educational Institution of Higher Professional Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Aim of the study – reveal clinical efficacy of naftidrofuryl in the aspect of correcting structural and functional changes of microcirculation (MC) in relation to the influence of the endothelial dysfunction (ED) parameters in comorbid patients suffered stroke event.

Materials and methods. The study included 95 patients suffered ischemic type of stroke in the carotid basin. An average age of patients was 69.0 ± 5.3 years, stroke duration was 73.5 ± 8.4 days. Patients were randomized in 2 groups by using blind method of envelopes. The mentioned groups matched on the main clinical and demographic characteristics. Patients from the 1st group (primary group, $n = 47$) were treated with naftidrofuryl (Duzofarm) at the daily dose of 300 mg, 2 patients (comparison group, $n = 48$) received basic therapy only. 50 people without an acute cerebrovascular accident in history were allocated as a control group (group 3). The following blood biochemical parameters were assessed: glucose, creatinine, total cholesterol, high density lipoprotein; triglycerides; markers of endothelial dysfunction: von Willebrand factor (VWF), tissue plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1), antithrombin III (AT III) and plasminogen. MC was studied by the method of laser doppler flowmetry. The duration of the observation period was 6 months, and 4 visits were performed during this period.

Results. Initial task of group formation within the study protocol has been solved by us in a full range. Patients from Group 1 that received naftidrofuryl noted statistically significant differences after 3 and 6 months of follow-up observation. These differences reflected improvement in perfusion index, coefficient of variation, as well as endothelial, neurogenic and myogenic regulation of microvasculature, increase in perfusion oxygen saturation index in the microcirculation. We have found that an index of relative perfusion oxygen saturation in microvascular blood (S_m) being the main indicator that reflects oxygen saturation of microcirculation has significantly correlated with ejection fraction, PAI, AT III, and plasminogen levels in group 1 patients in 3 and 6 months. We have also found significant correlation with ED when comparing parameters that express endothelial, neurogenic and myogenic regulation of microvessels. These data clearly demonstrated an association between improving of MC parameters and ED parameters in Group 1 patients.

Conclusion. Possibility of correction of MC alterations leading to the worsening of ischemia and ED progression is one of the most promising directions in the treatment of stroke patients. Aim of the drug therapy is to prevent ED progression, reduced vascular tone and restore an adequate level of tissue hemoperfusion.

Key words: microcirculation, endothelial dysfunction, stroke, acute ischemic stroke, comorbidity, laser doppler flowmetry, index of relative perfusion oxygen saturation in microvascular blood, von Willebrand factor, tissue plasminogen activator inhibitor, antithrombin III, naftidrofuryl

Введение

На сегодняшний день главная задача системы здравоохранения России — снижение смертности и увеличение продолжительности жизни. Болезни системы кровообращения в высокой степени влияют на показатели общей смертности. В связи с этим сохраняется повышенное внимание к оказанию медицинской помощи данной категории больных, основанной на научных исследованиях и клинических доказательствах.

В свете концептуальной модели сердечно-сосудистого континуума, сформулированной V. Dzau и E. Braunwald еще в 1991 г., и сегодня есть ряд важных моментов для обсуждения [1]. Последовательность развития событий от возникновения факторов риска до реализации серьезных кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений сопровождается морфофункциональными изменениями во всех анатомических структурах сердечно-сосудистой системы. Существенное значение отдельных факторов, оказывающих влияние на этапность развития событий, диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении. Особое значение приобретает изучение процессов регуляции гемоперфузии тканей на уровне микроциркуляции (МЦ) в целях минимизации ограниченных перфузионных возможностей, часто имеющих место в условиях того или иного патологического процесса. Высокая частота распространности инсульта, сопряженного и/или возникше-

го на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), диктует необходимость поиска патогенетически обоснованной терапии, направленной на коррекцию кровотока на уровне микроциркуляторного русла.

Кровоток в микрососудах поддерживается благодаря нескольким регулирующим механизмам, среди которых можно выделить активные и пассивные компоненты. К активным компонентам относятся: постоянная симпатическая эфферентная импульсация, генерирующая ритмические сокращения микрососудов, а также собственные эндотелийзависимые колебания сосудистого тонуса. К пассивным компонентам относятся колебания сосудистой стенки, связанные с пульсовой волной, способствующие притоку крови в ткани, а также ритмичные сокращения диафрагмы, присасывающее действие которых способствует венозному оттоку [2]. Крайне актуальным представляется понимание характера и механизма нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, так как во многих случаях именно ее изменения лежат в основе глубинных причин развития той или иной патологии микроциркуляторного русла в условиях гипоксии. Один из основных механизмов поддержания тонуса периферических сосудов — симпатическая регуляция. Наряду с обеспечением постоянного уровня тонического сокращения сосудистой стенки симпатическая импульсация включает отчетливый колебательный компонент [3].

Амплитуда симпатической активности отражает число задействованных нервных волокон, а ее частота — активность центральной генерации и/или входов от рецепторов [4]. В ряде фундаментальных работ, посвященных вопросам регуляции сосудистого тонуса, показано, что этот механизм является базовым в поддержании гомеостаза на уровне МЦ и обеспечивает взаимосвязь между функциональной активностью микрососудов и уровнем гемоперфузии органа и/или ткани в определенную единицу времени [5–8]. Объем и исход гипоксического поражения тех или иных тканей определяются многими факторами, среди которых центральное значение принадлежит адекватности гемоперфузии метаболическим запросам ткани. Гемоперфузия, в свою очередь, напрямую зависит от величины просвета сосудов и характеристик вязкости крови в микроциркуляторном сегменте и поддерживается многими гомеостатическими системами, в частности может претерпевать существенные изменения в результате каскада патологических сосудистых и тканевых реакций, опосредуемых серотином.

Сосудистые эффекты серотонина в настоящее время являются предметом активного научного интереса. Почти 100 % серотонина в сосудистом русле находится в тромбоцитах. Любое повреждение эндотелия инициирует скопление тромбоцитов, которые в ходе осуществления реакций локального гемостаза высвобождают в просвет сосуда достаточно большое количество серотонина. Через 5-НТ₂-рецепторы, располагающиеся в гладкомышечном слое сосудистой стенки и тромбоцитах, серотонин инициирует вазоконстрикторно-тромбогенные реакции, нарушающие кровоток в патологически измененном сегменте сосуда. В состоянии компенсированной фазы эндотелиальной дисфункции (ЭД) в отсутствие гипоксии серотонин полностью утилизируется ферментными системами эндотелия. Но в условиях гипоксии эндотелиальная моноаминоксидаза, являющаяся кислородозависимым ферментом, теряет способность перерабатывать серотонин, в связи с чем его локальная концентрация нарастает, что усиливает его роль как вазоконстрикторного фактора в очагах эндотелиальной несостоятельности [9, 10]. Следует отметить, что роль 5-НТ₂-рецепторов как инициаторов сосудистых спастических реакций проявляется только в участках эндотелиальной травмы ввиду их расположения в мышечном слое сосуда, который при отсутствии дефекта эндотелия нечувствителен к колебаниям концентрации серотонина. Серотонин в участках, где сосудистая стенка структурно неполноценна, провоцирует дополнительную локальную вазоконстрикторно-тромбогенную реакцию, которая на фоне уже имеющегося перфузионного дефицита усугубляет негативные последствия ишемии, в частности увеличивает риск развития по-

вторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранее перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель нашего исследования — изучение клинической эффективности нафтидрофурила (Дузофарма) в аспекте коррекции структурно-функциональных изменений МЦ во взаимосвязи с влиянием на параметры ЭД у коморбидных больных, перенесших инсульт.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациентов, перенесшие ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне и находящиеся под наблюдением врача-терапевта и/или невролога амбулаторно.

Критерии включения:

- ишемический инсульт в каротидном бассейне давностью ≤ 90 дней;
- отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий по данным ультразвукового исследования;
- тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS ≤ 10 баллов.

Критерии исключения:

- нарушения сердечного ритма;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность II–III стадии (III–IV функционального класса по классификации NYHA);
- закрытоугольная глаукома.

Средний возраст пациентов составил $69,0 \pm 5,3$ года, давность инсульта — $73,5 \pm 8,4$ дня. Больные были рандомизированы слепым методом конвертов в 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям. Пациентам 1-й группы (основной, $n = 47$) был назначен нафтидрофурил в суточной дозе 300 мг, больные 2-й группы (сравнения, $n = 48$) получали только базовую терапию. Пациенты обеих групп принимали гипотензивные, антиагрегантные препараты, статины в соответствии с протоколами ведения на этапе первичной медико-санитарной помощи в рамках заболеваний, с которыми состояли на момент включения на диспансерном наблюдении. В качестве контроля (3-я группа) были отобраны 50 человек без ОНМК в анамнезе, сопоставимые по половозрастным характеристикам с больными исследуемых групп. Дополнительным отборочным критерием для группы контроля было отсутствие таких сопутствующих патологий, как СД, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХБП.

Длительность периода наблюдения составила 6 мес, в течение которых выполнены 4 визита (V): V₀ — период скрининга, V₁ — исходно, V₂ — через 3 мес и V₃ — через 6 мес.

В течение V₀ проводили процедуру тщательного последовательного ознакомления пациентов с дизай-

ном исследования, информировали обо всех возможных побочных эффектах нафтидрофурила, больные подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных и на участие в исследовании.

Исходно в отношении всех больных для объективизации функциональных нарушений, связанных с неврологическим дефицитом, использовали индекс Barthel [11]. Биохимическое исследование крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Япония), определяя уровни глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CRD-EPI. Содержание лабораторных маркеров ЭД определяли исходно, через 3 и 6 мес. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания), концентрацию ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАИ1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США), содержание антитромбина III (АТ III) и плазминогена — с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза АС-4 (Helena, Великобритания). Забор венозной крови проводили по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7.30 и 9.30 с помощью силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

Изучение МЦ проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Россия) на 1-м визите, через 3 и 6 мес. Обследование проходило по стандартной методике, включавшей 3 метода диагностики: ЛДФ, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия. Соблюдались одинаковые условия для всех больных: температура окружающей среды 20–25 °С, спокойное состояние, положение лежа на спине. Определяли следующие показатели МЦ:

- М (пф. ед.) — средняя перфузия за время обследования;
- $K_v = \sigma/M \times 100 \%$ — коэффициент вариации, отражающий состояние МЦ;
- $A\sigma/\sigma$, A_n/σ , A_m/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией микрососудов соответственно;
- РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе;
- I — индекс удельного потребления кислорода в ткани;
- Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке [12].

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия — t-критерия Стьюдента. При сравнении групп применяли методы непараметрической статистики: ранговый тест Манна—Уитни (для связанных групп) и критерий Вилкоксона (для несвязанных групп). Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СамГМУ.

В соответствии с протоколом исследователям предписано в случае возникновения у пациента нежелательных побочных явлений и/или реакций при приеме препарата Дузофарм извещать Фармаконадзор.

Результаты и обсуждение

Исходная задача по формированию групп в рамках протокола исследования была выполнена в полном объеме. Пациенты 3 исследуемых групп были сопоставимы по основным гендерно-демографическим характеристикам, а также индексу массы тела. Установлены статистически значимые отличия лиц группы контроля по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп по параметрам липидного спектра крови, скорости клубочковой фильтрации, уровню глюкозы. Группы 1-я и 2-я были сопоставимы между собой по всем клинико-демографическим характеристикам. Сравнительная характеристика данных, полученных нами исходно, представлена в табл. 1.

Более подробно следует остановиться на основных характеристиках пациентов, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, которые представлены в табл. 2. Больные этих групп не различались по давности перенесенного ОНМК, степени выраженности неврологического дефицита, а также наличию сопутствующей патологии. Все сведения о наличии сопутствующих заболеваний были получены из электронной базы данных системы «АИС Поликлиника» и зафиксированы в первичной медицинской документации по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сложности изолированного анализа патологии у пациентов с 2 и более заболеваниями были отмечены в исследовании Н. Quan и соавт. (2005) [13]. В нашем наблюдении

Таблица 1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов исходно

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 48)	3-я группа (контроль, n = 50)	p
Возраст, лет	63 (60,0; 69,5)	64 (59,0; 68,5)	62 (58,0; 69,5)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Мужской пол, n (%)	17 (36,2)	18 (37,5)	19 (38,0)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	26,89 ± 2,9	26,44 ± 3,6	27,05 ± 3,1	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 ± 1,1	5,9 ± 0,8	4,7 ± 0,5	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,4	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,6	0,9 ± 0,3	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	7,1 ± 0,4	6,9 ± 0,5	4,8 ± 0,5	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	58,1 ± 8,4	57,9 ± 6,6	95,4 ± 7,3	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха (Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)).

Таблица 2. Сравнение групп пациентов на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 48)
Индекс Barthel, баллы	40 (30; 50)	30 (30; 45)
Оценка по шкале NIHSS, баллы	7,8 ± 0,8	7,9 ± 0,7
Давность инсульта, дни	64 (48; 79)	61 (49; 76)
Артериальная гипертензия, n (%)	47 (100)	48 (100)
Сахарный диабет, n (%)	17 (36,2)	18 (37,5)
Сахарный диабет с диабетической ретинопатией, n (%)	13 (27,7)	15 (31,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (23,4)	12 (25,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	29 (61,7)	30 (62,5)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	5 (10,6)	5 (10,4)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха (Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)).

нии общая тяжесть состояния больных была обусловлена не только инсультом, но и крайней степенью выраженности коморбидной патологии. Дабы избежать неверного толкования термина «коморбидность», в своем исследовании мы использовали его как характеристику общего статуса пациента, имеющего более 2 заболеваний (помимо инсульта), существующих самостоятельно и взаимно отягощающих состояние больного [14]. Данное обстоятельство является прогностически крайне неблагоприятным как в аспекте риска развития повторного ОНМК и/или острой сердечно-сосудистой патологии, так и высокой смертности у пациентов данных групп. Следует отдельно отметить наличие в 100 % случаев артериальной гипертензии (АГ) в 2 группах больных, а также наличие ХБП и СД. Каждая из этих патологий изолированно оказывает свое патогенетически обусловленное негативное влияние на параметры МЦ. Нам представляется крайне важным представить показатели микроциркуляторного статуса в динамике у коморбидных больных, в том числе в аспекте возможностей их фармакологической коррекции препаратом Дузофарм.

Подробно изучаемые параметры МЦ пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3. Следует

Таблица 3. Динамика показателей микроциркуляторного статуса

Показатель	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 48)			3-я группа (контроль, n = 50)		
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃
M, пф. ед.	13,28 ± 0,75	16,35 ± 0,68* (p = 0,028)	17,48 ± 0,62* (p = 0,037)	13,67 ± 0,98	11,53 ± 0,76* (p = 0,03)	10,11 ± 0,53* (p = 0,042)	18,55 ± 0,71	18,66 ± 0,52	18,66 ± 0,52
Kv, %	13,03 ± 2,99	9,04 ± 2,15* (p = 0,039)	8,19 ± 2,25* (p = 0,041)	12,76 ± 1,55	14,88 ± 1,95* (p = 0,039)	16,54 ± 1,53* (p = 0,025)	6,85 ± 2,46	6,51 ± 2,29	6,99 ± 2,37
Ан/σ	0,99 ± 0,05	0,71 ± 0,03* (p = 0,03)	0,64 ± 0,02* (p = 0,039)	1,04 ± 0,02	1,57 ± 0,02* (p = 0,025)	1,99 ± 0,02* (p = 0,018)	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,54 ± 0,02
Ам/σ	0,95 ± 0,02	0,73 ± 0,01* (p = 0,034)	0,65 ± 0,01* (p = 0,03)	0,93 ± 0,01	1,09 ± 0,01* (p = 0,021)	1,86 ± 0,01* (p = 0,037)	0,55 ± 0,04	0,54 ± 0,03	0,53 ± 0,01
Аэ/σ	0,77 ± 0,06	0,61 ± 0,02* (p = 0,042)	0,54 ± 0,02* (p = 0,033)	0,79 ± 0,11	1,34 ± 0,02* (p = 0,04)	1,76 ± 0,01* (p = 0,021)	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,02	0,32 ± 0,01
РКК	177,29 ± 15,65	150,37 ± 18,44* (p = 0,027)	145,42 ± 16,31* (p = 0,021)	169,33 ± 17,23	172,33 ± 16,95* (p = 0,023)	180,15 ± 17,31* (p = 0,015)	129,15 ± 18,49	130,18 ± 18,54	132,24 ± 16,75
I	18,97 ± 4,23	20,15 ± 5,12* (p = 0,036)	23,47 ± 4,98* (p = 0,029)	19,34 ± 3,97	16,28 ± 3,56* (p = 0,037)	15,11 ± 3,14* (p = 0,045)	30,32 ± 3,63	32,25 ± 3,77	33,41 ± 3,21
Sm	3,02 ± 0,58	4,13 ± 0,29* (p = 0,035)	4,99 ± 0,13* (p = 0,042)	3,08 ± 0,67	2,43 ± 0,74* (p = 0,03)	2,41 ± 0,53 (p = 0,069)	5,12 ± 0,41	5,20 ± 0,39	5,15 ± 0,56

Примечание. M – средняя перфузия за время обследования; Kv – коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ – нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией микрососудов соответственно; РКК – резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I – индекс удельного потребления кислорода в ткани; Sm – индекс относительной перфузионной насыщенности кислородом в микрокровотоке.

* Статистически значимые различия в группах в сравнении V₁–V₂–V₃ (p < 0,05).

отметить, что у лиц 3-й группы не выявлено статистически значимых различий между измеряемыми показателями во время всех визитов (p (V₁–V₂) > 0,05; p (V₁–V₃) > 0,05; p (V₂–V₃) > 0,05). Исходно больные 1-й и 2-й групп наблюдения были сравнимы по всем изучаемым параметрам микроциркуляторного статуса. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие улучшение показателя средней перфузии, коэффициента вариации, а также, что представляет несомненный интерес, улучшение показателей эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции микрососудов и повышение перфузионной насыщенности кислородом в микрокровотоке. Во 2-й группе больных анализируемые показатели статистически значимо отражали ухудшение состояния микроциркуляторного статуса через 3 и 6 мес наблюдения, в особенности параметров, отражающих эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудистого тонуса. На момент окончания исследования мы наблюдали у пациентов данной группы высокую спастическую активность сосудистого тонуса на уровне МЦ, что сопровождалось снижением показателя Sm.

Исходно во всех группах были оценены показатели, отражающие функцию эндотелия, подробно представленные, в том числе и в динамике, в табл. 4. У па-

циентов 1-й группы за время наблюдения выявлено отчетливое статистически значимое улучшение всех изучаемых маркеров ЭД. Следует отметить, что у лиц 3-й группы не зарегистрировано статистически значимых различий между измеряемыми показателями во время всех визитов (p (V₁–V₂) > 0,05; p (V₁–V₃) > 0,05; p (V₂–V₃) > 0,05). На момент начала наблюдения больные 1-й и 2-й групп по этим показателям существенно отличались от лиц группы контроля, что было расценено как наличие у всех пациентов ЭД. Исходно больные 1-й и 2-й групп наблюдения были сравнимы по всем изучаемым параметрам. Через 3 и 6 мес наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших нафтидрофурил, отмечены статистически значимые различия, отражающие уменьшение степени выраженности ЭД: снижение уровней ФВ, РАП1, увеличение плазминогена и АТ III. Во 2-й группе результаты статистически значимо отражали нарастание степени повреждения эндотелия у пациентов через 3 и 6 мес наблюдения, в особенности увеличение уровней ФВ и РАП1.

Для уточнения характера влияния изменения параметров микроциркуляторного статуса на показатели ЭД проведен корреляционный анализ. Нами установлено, что Sm – основной показатель, отражающий степень насыщения кислородом микрокровотока, – у пациентов 1-й группы через 3 мес статистически значимо коррелировал с уровнями ФВ (r = 0,65;

Таблица 4. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции

Показатель	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 48)			3-я группа (контроль, n = 50)		
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃
Фактор Виллебранда, %	155,62 ± 35,69	138,14 ± 38,25* (p = 0,027)	119,57 ± 41,54* (p = 0,025)	149,13 ± 41,09	144,53 ± 40,06* (p = 0,043)	153,39 ± 34,77* (p = 0,029)	86,53 ± 29,11	80,32 ± 31,64	85,28 ± 39,57
Плазминоген, %	88,08 ± 21,37	99,51 ± 22,13* (p = 0,035)	110,22 ± 20,09* (p = 0,021)	86,16 ± 24,87	90,32 ± 25,04	86,63 ± 23,52* (p = 0,038)	131,49 ± 18,55	132,41 ± 25,34	130,55 ± 23,86
Ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, нг/мл	105,17 ± 22,37	95,26 ± 31,48* (p = 0,041)	89,64 ± 30,02* (p = 0,03)	108,07 ± 33,85	110,62 ± 25,99* (p = 0,038)	106,77 ± 28,34	64,38 ± 24,97	68,13 ± 29,12	71,26 ± 28,05
Антитромбин III, %	80,12 ± 10,04	91,36 ± 12,08* (p = 0,038)	95,32 ± 13,17* (p = 0,033)	84,59 ± 8,16	80,03 ± 12,45* (p = 0,041)	84,33 ± 15,09* (p = 0,03)	117,86 ± 16,34	120,03 ± 11,49	118,21 ± 12,75

* Статистически значимые различия в группах в сравнении V₁-V₂-V₃ (p < 0,05).

p = 0,0024), плазминогена (r = 0,59; p = 0,0053), PAI1 (r = 0,51; p = 0,0037) и АТ III (r = 0,55; p = 0,0042), через 6 мес также отмечена высокая степень достоверности корреляционной связи между изучаемыми параметрами, за исключением PAI1: с ФВ (r = 0,53; p = 0,0039), плазминогеном (r = 0,45; p = 0,0065), АТ III (r = 0,49; p = 0,0056). По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудов, также были отмечены корреляционные связи с показателями ЭД. Так, через 3 мес наблюдения статистически значимая сильная степень корреляции отмечена между: 1) нормализацией Аэ/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,71; p = 0,0022), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,75; p = 0,0018); 2) нормализацией Ан/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,70; p = 0,0025), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,67; p = 0,0034); 3) нормализацией Ам/σ и уменьшением уровня ФВ (r = 0,58; p = 0,0044), одновременно с повышением уровня АТ III (r = 0,63; p = 0,0042). Через 6 мес наблюдения в 1-й группе больных сохранилась высокозначимая степень корреляций между описываемыми параметрами регуляции сосудистого тонуса и показателями, отражающими функцию эндотелия. Наиболее сильной оставалась корреляционная связь между нормализацией/улучшением показателя Аэ/σ и уровнем ФВ (r = 0,74; p = 0,0011), а также между Ам/σ и ФВ (r = 0,714; p = 0,0019). Полученные нами данные наглядно демонстрируют связь между улучшением параметров МЦ и показателями функции эндотелия у пациентов 1-й группы.

Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения переносимость препарата Дузофарм оценена нами как хорошая. Все пациенты закончили исследование, в Фармаконадзор не было направлено извещений о нежелательных побочных явлениях

и/или реакциях, связанных с приемом лекарственного средства.

Обсуждая результаты нашего исследования, считаем необходимым остановиться на вопросе применения метода ЛДФ для изучения состояния микроциркуляторного русла. Рассматривая изменения на микрососудистом уровне, необходимо учитывать органоспецифичность микроциркуляторного русла и в целом отсутствие самого понятия «общая МЦ». Тем не менее существуют определенные закономерности, позволяющие использовать результаты, полученные при изучении МЦ кожи методом ЛДФ, для общей оценки состояния микроциркуляторного статуса пациента. Несомненным преимуществом ЛДФ является ее неинвазивность. В своем исследовании мы принимали показатели, полученные при изучении МЦ кожи, как модель, отражающую структурно-функциональные изменения микрососудистого русла в условиях ЭД у пациентов, перенесших инсульт на фоне выраженной коморбидной патологии. Более того, стоящая перед нами задача по изучению структурно-функциональных особенностей МЦ предполагает получение информации об изменениях сосудистого тонуса и влиянии на него лекарственных средств. Используемый для этих целей метод ЛДФ позволяет оценивать компоненты тонуса микрососудов на основе величин амплитуд колебаний микрокровотока. Данный параметр в первую очередь обусловлен интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда, что для нас представляло особый интерес.

В целом исследуемая группа больных показала наличие высокого индекса коморбидности, что было ожидаемо. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, как правило, имеют длительный анамнез той или иной соматической патологии или сочетания нескольких заболеваний. На момент свершившейся моз-

говой катастрофы уже имеет место каскад ишемических расстройств, в том числе обуславливающих развитие в органах и тканях оксидативного стресса и связанных с ним нарушений МЦ и прогрессирование ЭД. Наибольший вклад в развитие этих реакций вносят АГ и СД. В нашем исследовании наличие СД отмечено у 36,2 % пациентов 1-й группы и у 37,5 % — 2-й. Также известно, что динамика кардиоваскулярного риска в популяции четко ассоциирована с возрастом. Не подлежит сомнению роль инволютивных изменений в формировании и развитии процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла. В статье А.П. Васильева и Н.Н. Стрельцовой (2012) приводятся данные, что даже у клинически здоровых лиц с возрастом формируются патологические структурные изменения в микроциркуляторном русле, приводящие к снижению резерва кровотока с активацией процессов артериоло-венулярного шунтирования крови, что в целом снижает тканевую трофику и оксигенацию [15]. В условиях сочетания нескольких отягощающих друг друга заболеваний процесс нарушения МЦ ускоряется и приобретает патологически стремительный характер. Самостоятельные работы, посвященные нарушениям МЦ у больных с сочетанной кардио- и цереброваскулярной патологией, практически отсутствуют. В работе Е.Н. Левичевой и соавт. (2012) приведены результаты оценки резервных возможностей периферического микроциркуляторного русла при различной степени выраженности гипоксии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ИБС [16]. На группе больных с ИБС и мультифокальным атеросклерозом ($n = 118$), в том числе с ранее перенесенным инфарктом миокарда, было показано, что развитие гипоксии сопровождается существенным снижением резервов микроциркуляторного русла и нарушениями регуляции сосудистого тонуса. В работе достаточно подробно рассматриваются причины этих изменений у данной категории больных и механизмы, их реализующие. Показано, что по данным функциональных проб у больных, в частности с ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, отмечается преобладание спастического типа МЦ, обусловленного снижением притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих микрососудов. Тогда как у пациентов с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе было отмечено преобладание спастико-атонической формы нарушения МЦ. Данный феномен О.М. Александрова (2008) объясняет как результат функционального и структурного разрежения МЦ [17]. Автор отмечает, что уменьшение числа функционирующих микрососудов с развитием застойно-спастических реакций микроциркуляторного русла характеризуется выраженным нарушением артериоло-венулярных соотношений с присоединением застойных явлений и нарушением барьерной функции микрососудов. Именно эта форма нарушений МЦ является патогно-

моничной для хронических гипоксических состояний, поэтому наиболее оправданными методами фармакологической коррекции МЦ при гипоксии являются те, которые в значительной мере направлены на изменения, происходящие по данному механизму. В нашем исследовании по данным ЛДФ отмечены исходно значительные отклонения в изучаемых параметрах МЦ у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля. Эти отклонения в первую очередь характеризуют выраженность гемодинамических расстройств на уровне микрососудистого русла с преобладанием резко выраженных нарушений сосудистого тонуса, снижением резервных возможностей кровотока. То есть был отмечен высокий уровень внутрисосудистого сопротивления с одновременным снижением тканевой гемоперфузии.

Условия гипоксии индуцируют центральные и периферические вазопрессорные реакции, и скомпенсировать недостаток перфузии становится достаточно сложной задачей. В физиологических условиях повышение метаболического запроса тканей сопровождается снижением симпатической вазоконстрикторной активности с уменьшением прекапиллярного миогенного сопротивления, с одной стороны, и увеличением эндотелийзависимой вазодилатации — с другой, что переводит клеточный энергообмен на уровень, адекватный потребностям тканевого метаболизма. При сосудистой патологии, в отсутствие оптимизации гемоперфузии, связанной с дефектами в структуре сосудистой стенки и нарушениями нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, развивается некомпенсируемая ишемия и гипоксия тканей и/или органа. Возможности терапевтического влияния на функцию микроциркуляторного русла, к сожалению, ограничены, тем не менее не учитывать их важность при оказании медицинской помощи, особенно пациентам, имеющим высокий индекс коморбидности, нельзя.

У больных, перенесших инсульт, при наличии соматической патологии, в первую очередь АГ, СД и ИБС, стремительное развитие каскада биохимических реакций реализуется в формировании тканевого и клеточного окислительного стресса и нарушении функции эндотелия. ЭД — это патогенетический механизм, являющийся одним из значимых в инициации и прогрессировании болезней системы кровообращения [18]. В 2014 г. А.Н. Иванов и соавт. представили обзор методов диагностики ЭД, указывая, что, несмотря на накопленные знания, существуют значительные сложности в верификации данного патологического процесса и требуются современные функциональные, биохимические и цитологические маркеры для его объективной оценки [19]. Состояние эндотелия является иницирующим фактором в процессе ремоделирования сосудистого русла [20–23]. Реализуя защитные механизмы в условиях повреждения, эндотелий

активно продуцирует вещества, уменьшающие развитие воспаления, тромбообразование, а также препятствует усилению вазоконстрикторного рефлекса. Но в условиях патологии, в патогенезе которой важное место занимают сосудистые изменения (АГ, атеросклероз, СД, гиперхолестеринемия), ЭД прогрессирует. Задача лекарственной терапии — предотвратить прогрессирование ЭД, ограничить сосудистое воспаление и пролиферацию миоцитов сосудов, восстановить уровень адекватной гемоперфузии гладких мышц, выстилающих сосудистую стенку.

В нашем исследовании исходные параметры отражали наличие ЭД у всех больных. Статистически значимые изменения показателей у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля исключали влияние высокой амплитуды колебаний в пределах нормированных показателей. Наши результаты свидетельствуют о положительной динамике со стороны эндотелия у пациентов, принимавших нафтидрофурил, несмотря на то, что признаки ЭД сохранялись на момент завершения исследования. Тем не менее эти отклонения были существенно менее выражены, чем у пациентов 2-й группы, где за период наблюдения отмечена крайне негативная тенденция нарастания степени ЭД. У больных, перенесших инсульт и имеющих сопутствующую патологию, антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая активность эндотелия стенки сосудов снижена. Степень тромбогенного риска пропорционально возрастает по мере снижения содержания в плазме АТ III. Синтез АТ III осуществляется не только эндотелием, но и гепатоцитами. Мы исходно наблюдали снижение уровня АТ III у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с лицами группы контроля, которое, безусловно, самостоятельно не приводит к спонтанному тромбообразованию, но в условиях коморбидной патологии является мощным фактором риска развития тромботических событий. На фоне приема нафтидрофурила у пациентов 1-й группы имело место нарастание уровня АТ III. На наш взгляд, это может быть обусловлено улучшением показателей МЦ с усилением кровотока во множественных сосудистых бассейнах, в том числе и в печени, тем самым повышается синтез АТ III в эндотелии и гепатоцитах. Косвенным образом правильность наших суждений об улучшении синтеза АТ III подтверждает высокодостоверная корреляционная связь между его уровнем и степенью улучшения показателя Sm. Более того, оценивая гемостатическую функцию эндотелия сосудов, мы ориентировались на содержание в крови РА11, повышенные уровни которого ассоциируются с ростом риска развития атеросклероза и тромбоза. Снижение данного показателя у пациентов 1-й группы и его высокая корреляционная связь с показателями Sm, Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ свидетельствуют о том, что нормализация сосудистого тонуса — механизм, снижающий степень повреждения эндотелия.

В последнее время в терапии состояний, связанных с нарушениями мозгового и периферического кровообращения, находит применение селективный блокатор рецепторов серотонина 5-НТ2 — нафтидрофурил (Дузофарм). Обоснованием его активного использования в клинической практике служит механизм действия препарата, обусловленный экспрессией 5-НТ2-рецепторов. Этот тип рецепторов при локализации в гладкомышечном слое сосудов становится доступным для контакта только при условии несостоятельности эндотелиального барьера, вне зависимости от специфики его повреждения [24]. Благодаря этому вазоактивный эффект нафтидрофурила проявляется исключительно в очагах развития локальных вазоконстрикторных реакций, развивающихся в ответ на повреждение эндотелия, и не распространяется на интактные сосуды. Предотвращая вазоконстрикцию и участие серотонина в агрегации тромбоцитов, нафтидрофурил способствует восстановлению адекватной гемоперфузии ткани в зоне ишемии. Кроме этого, зарегистрировано положительное действие нафтидрофурила на параметры МЦ в капиллярном сегменте, связанное с уменьшением жесткости эритроцитов.

Еще одним важным свойством терапевтического эффекта нафтидрофурила является его противоточное действие в ишемизированных тканях, что может быть обусловлено благоприятным комплексным влиянием на сосудистый тонус в приносящих и выносящих сегментах микроциркуляторного русла [25]. Отсутствие распространения вазоактивного действия Дузофарма на структурно интактные сосуды позволяет минимизировать вероятность развития системной гипотонии, а также избежать такого стандартного риска вазоактивной терапии, как синдром обкрадывания [26]. Следует подчеркнуть, что прием нафтидрофурила не влияет на режим дозирования, выбор и безопасность антиагрегантной и тромболитической терапии, что позволяет избежать риска осложнений, связанных с неблагоприятным лекарственным взаимодействием у пациентов с сочетанной патологией.

Ограничения исследования

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведен не был. Во-вторых, на результаты исследования могли оказать влияние особенности изучаемого объекта (МЦ) и органа, используемого для проведения ЛДФ (кожа). В-третьих, имеет место высокая функциональная динамичность и индивидуальность параметров периферического кровотока с их временной вариабельностью. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо проследить вклад нарушений на уровне МЦ в степень повреждения эндотелия у пациентов с коморбидной патологией, перенесших инсульт. Дальнейшие наблю-

дения за большей когортой больных позволят объективизировать представления о перфузионных сдвигах, вариантах изменений на уровне микроциркуляторного русла и оценить их влияние на степень выраженности ЭД.

Заключение

Повышение эффективности лечения пациентов, перенесших ОНМК, с коморбидной патологией — важная задача, стоящая перед врачами на сегодняшний день, так как с учетом постоянного увеличения доли пожилых людей в общей популяции растет общая

смертность населения. У больных, получавших Дузофарм, отмечено уменьшение ЭД на фоне улучшения изучаемых параметров МЦ, что может быть одним из благоприятных факторов снижения риска повторных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Считаем, что возможность коррекции нарушений гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, приводящей к уменьшению ишемии и препятствующей прогрессированию ЭД, является одним из перспективных направлений в комплексной терапии больных, перенесших инсульт на фоне коморбидной патологии.

Благодарности

Мы благодарим всех пациентов, а также персонал (врачей и медицинских сестер) лечебных учреждений г. Самары, активно участвовавших в исследовании. Особая благодарность сотрудникам лаборатории Самарской городской поликлиники №9.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании статьи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
- Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014;13(1):83–99. [Krupatkin A.I. Variations of blood flow — a new diagnostic language to the study of the microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation* 2014;13(1):83–99. (In Russ.)].
- Malpas S.C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity. *Prog Neurobiol* 1998;56(1):65–96.
- Guild S.J., Barrett C.J., McBryde F.D. et al. Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization. *Exp Physiol* 2010;95(1):41–50.
- Briant L.J., Burchell A.E., Ratcliffe L.E. et al. Quantifying sympathetic neurohaemodynamic transduction at rest in humans: insights into sex, ageing and blood pressure control. *J Physiol* 2016;594(17):4753–68.
- Paparde A., Plakane L., Circeinis K., Aivars J.I. Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity. *Microvasc Res* 2015;102:1–5.
- Yokoyama T., Nakamuta N., Kusakabe T., Yamamoto Y. Sympathetic regulation of vascular tone via noradrenaline and serotonin in the rat carotid body as revealed by intracellular calcium imaging. *Brain Res* 2015;1596:126–35.
- Roy T.K., Secomb T.W. Functional sympatholysis and sympathetic escape in a theoretical model for blood flow regulation. *Front Physiol* 2014;5:192.
- Carda A.P., Marchi K.C., Rizzi E. et al. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress. *Stress* 2015;18(2):233–43.
- Zhang S., Cui N., Li S. et al. Interception of the endotoxin-induced arterial hyporeactivity to vasoconstrictors. *Vascul Pharmacol* 2014;62(1):15–23.
- Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 2005. (In Russ.)].
- Quan H., Sundarajan V., Halfon P. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43(11):1130–9.
- Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23(7):455–68.
- Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;11(4):23–7. [Vasil'ev A.P., Strel'tsova N.N. Age peculiarities of the microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation* 2012;11(4):23–7. (In Russ.)].
- Левичева Е.Н., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;3(11):34–8. [Levicheva E.N., Kamenskaya O.V., Logina I.Yu. et al. Back microcirculatory blood flow of peripheral tissues in circulatory hypoxia. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional*

- Hemodynamics and Microcirculation 2012;3(11):34–8. (In Russ.).
17. Александрова О.М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью. Вестник новых медицинских технологий 2008;15(1):147–50. [Aleksandrova O.M. The status of blood flow in the micro-circulatory vessels in patients with hypertension. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies 2008;15(1):147–50. (In Russ.)].
18. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(3):509–15.
19. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014;13(4):4–11. [Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation* 2014;13(4):4–11. (In Russ.)].
20. Maupoint J., Besnier M., Gomez E. et al. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9(4):e002895.
21. House S.L., Castro A.M., Lupu T.S. et al. Endothelial fibroblast growth factor receptor signaling is required for vascular remodeling following cardiac ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310(5):H559–71.
22. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling. *Curr Mol Med* 2015;15(8):684–96.
23. Harvey A., Montezano A.C., Touyz R.M. Vascular biology of ageing – implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:112–21.
24. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A. et al. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2003;34(5):616–25.
25. Hong H., Mackey W.C. The limits of evidence in drug approval and availability: a case study of cilostazol and naftidrofuryl for the treatment of intermittent claudication. *Clin Ther* 2014;36(8):1290–301.
26. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Юмин С.М. и др. Применение нафтидрофурила в ангиологии. Ангиология и сосудистая хирургия 2014;20(4):27–35. [Kuznetsov M.R., Kosykh I.V., Yumin S.M. et al. Use of naftidrofuryl in angiology. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery* 2014;20(4):27–35. (In Russ.)].

ИНФАРКТ МИОКАРДА 4-ГО ТИПА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова, Е.А. Королева

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анна Владимировна Новикова annove2008@mail.ru

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания занимают 1-е место в структуре общей заболеваемости и смертности во многих странах мира. В 2013 г. в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 1 млн 799 тыс. человек, из них 529,8 тыс. — от ишемической болезни сердца, при этом ведущая роль принадлежит инфаркту миокарда (ИМ) и его осложнениям. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца, в том числе ИМ, по-прежнему остается коронароангиография, основными задачами которой являются не только оценка особенностей коронарной анатомии, но и определение возможности проведения эндоваскулярного лечения ИМ и реваскуляризации миокарда путем имплантации стента. Несмотря на постоянное совершенствование техники и прогресс, достигнутый в отношении фармакологической поддержки, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является инвазивной манипуляцией, проведение которой сопряжено с определенным риском. Диагностические критерии ИМ типа 4а включают повышение уровня тропонина свыше 5 норм 99-го перцентиля верхних референсных значений (ПВРЗ) в течение 48 ч после процедуры ЧКВ у пациентов с исходно нормальным показателем тропонина (\leq 99-го ПВРЗ) или повышение уровня тропонина на 20 % и более у пациентов с исходно высоким уровнем тропонина в сочетании с признаками длительной ишемии миокарда. Установка стента при проведении ЧКВ, сопровождающаяся активацией тромбогенных реакций, может привести к его тромбозу и развитию ИМ типа 4б. К диагностическим признакам ИМ типа 4б относятся тромбоз стента, доказанный ангиографически и/или на аутопсии, в сочетании с повышением уровня тропонина по крайней мере на 1 значение больше 99-го ПВРЗ. Следует учитывать тот факт, что установка стентов с лекарственным покрытием увеличивает период их резорбции после имплантации, что, в свою очередь, повышает вероятность развития поздних тромбозов и является показанием для проведения длительной двойной антиагрегантной терапии. В статье представлены разновидности ИМ, ассоциированные с ЧКВ, алгоритм диагностики и ведения пациентов в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда 4-го типа, чрескожное коронарное вмешательство, успех чрескожного коронарного вмешательства, диагностические критерии инфаркта миокарда 4-го типа, тропонин, стентирование, тромбоз стента, рестеноз стента, диссекция коронарных артерий, феномен slow-no-reflow, двойная антиагрегантная терапия, аспирин, клопидогрел, статины

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-43-49

MYOCARDIAL INFARCTION TYPE 4th: FEATURES OF THE COURSE, PREVENTION AND MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

N.G. Pravydyuk, A.V. Novikova, E.A. Korolyeva

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

To date, cardiovascular diseases occupy the first place in the structure of total morbidity and mortality in many countries. In 2013 in the Russian Federation from cardiovascular disease died 1 million 799 thousand people, from the bottom 529.8 thousand from coronary heart disease, the primary role belongs to myocardial infarction and its complications. Currently, the "gold standard" for the diagnosis of coronary heart disease, including myocardial infarction, remains coronary angiography; the main objectives of coronary angiography are to assess the features of the coronary anatomy, determination of the possibility of endovascular treatment of myocardial infarction and revascularization by stent implantation. Despite the constant improvement of technology and the progress made in relation to pharmacological support, percutaneous coronary intervention (PCI) is an invasive manipulation, which is associated with a certain risk. Diagnostic criteria for myocardial infarction 4a type include increasing the level of troponin above 5 rules of 99th the upper threshold reference values within 48 hours after the PCI procedure, in patients with normal troponin increased (\leq 99th the upper threshold reference values), or a level of troponin 20 % or more in patients with initial high level troponin combined with evidence of prolonged myocardial ischemia. Stent when performing percutaneous coronary interventions, accompanied by the activation of thrombogenic reactions, can lead to thrombosis and devel-

opment 4b type. To the diagnostic signs of the myocardial infarction 4b type are the stent thrombosis, angiographic proven and/or at autopsy, in combination with increased troponin level at least one greater than the 99th the upper threshold reference values. Stent when performing PCI, accompanied by the activation of thrombogenic reactions, can lead to thrombosis and development myocardial infarction 4b type. The diagnostic signs myocardial infarction 4b type are the stent thrombosis, angiographic proven and/or at autopsy, in combination with increased troponin level at least one greater than the 99th the upper threshold reference values. You should consider the fact that the setting of drug-eluting stents increases the period of their endothelization after implantation, which in turn increases the likelihood of late thrombosis and is an indication for long-term dual antiplatelet therapy. The article describes the varieties of myocardial infarction associated with PCI, an algorithm for the diagnosis and management of patients in accordance with current clinical recommendations.

Key words: cardiovascular disease, coronary heart disease, myocardial infarction 4th types percutaneous coronary intervention, percutaneous coronary intervention success, diagnostic criteria of myocardial infarction 4th type, troponin, stenting, stent thrombosis, restenosis of the stent, dissection of the coronary arteries, the phenomenon of slow-no-reflow, dual antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, statins

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во многих странах мира. Согласно данным центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), средняя продолжительность жизни могла бы быть увеличена на 10 лет при отсутствии столь высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), охватывающих все страны и континенты [1].

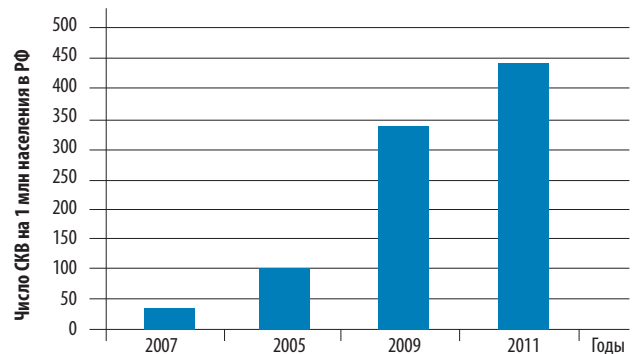
Статистические данные

В России в 2013 г. от ССЗ умерли 1 млн 799 тыс. человек, из них 529,8 тыс. — от ишемической болезни сердца (ИБС), в частности от инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений [2]. Остается актуальным вопрос своевременной диагностики и лечения этого жизнеугрожающего состояния, в том числе с использованием современных инвазивных методов, которые позволяют не только спасти пациента, но и сохранить качество его жизни.

В мире ежегодно проводят около 2 млн процедур чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). После сообщения А. Грюнцига (1977) о 1-м успешном проведении ЧКВ у человека прошло более 30 лет. За последние 10 лет общее число ЧКВ в Европе увеличилось в 3 раза. В России этот показатель в 2011 г. составил 440 операций из расчета на 1 млн населения и продолжает расти [3] (см. рисунок).

Чрескожное коронарное вмешательство: факторы риска и осложнения

Несмотря на постоянное совершенствование техники ЧКВ и значительный прогресс, достигнутый в отношении фармакологической поддержки процедуры, его проведение сопряжено с определенным риском. Суммарная частота осложнений, по данным ряда крупных исследований, составляет менее 2 % [4]. К основным осложнениям, встречающимся при проведении коронарной ангиографии (КАГ) и ЧКВ, согласно данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева (2011), относятся ИМ (0,05 %), цереброваскулярные ослож-



Количество процедур коронарной ангиопластики на 1 млн населения в РФ в 2001–2011 гг. (адаптировано по [4])

нения (0,07 %), нарушения ритма (0,38 %), сосудистые осложнения (0,43 %), летальный исход (0,11 %), реакция на контрастное вещество (0,37 %) [5].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2010), успех ЧКВ зависит от 3 составляющих [5].

- Ангиографический успех — остаточный стеноз менее 20 % при наличии III степени коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction).
- Успех вмешательства — отсутствие клинических осложнений (смерть, ИМ, экстренная операция аортокоронарного шунтирования) во время госпитализации.
- Клинический успех — уменьшение признаков и/или симптомов ишемии миокарда с сохранением результатов на протяжении более чем 6 мес после процедуры [5].

Кроме того, описаны факторы риска серьезных осложнений при проведении ЧКВ [5]:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- стенокардия напряжения IV функционального класса;
- поражение ствола левой коронарной артерии;
- наличие клапанного порока сердца в сочетании с ИБС;

- фракция выброса левого желудочка менее 30–35 %;
- сопутствующая патология (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, цереброваскулярная патология, легочные заболевания).

Определение и классификация инфаркта миокарда

В соответствии с «Третьим универсальным определением», термин «острый ИМ» следует использовать при доказанных признаках некроза миокарда, развившегося вследствие его затянувшейся острой ишемии.

С учетом этого определения диагноз ИМ устанавливается при повышении и/или снижении уровня кардиоспецифических биомаркеров (предпочтительно сердечного тропонина) по крайней мере на 1 значение выше 99-го перцентиля верхних референсных значений (ПВРЗ) и при наличии как минимум одного из следующих признаков:

- клинические симптомы ишемии;
- новые значительные изменения сегмента ST–T или новая блокада левой ножки пучка Гиса;
- появление патологического зубца Q;
- визуализация новых очагов нежизнеспособного миокарда или появление новых зон его нарушенной сократимости;
- выявление интракоронарного тромбоза при ангиографии и/или на аутопсии [6].

Инфаркт миокарда типа 4а: факторы риска

ИМ, связанный с проведением ЧКВ, отнесен к типу 4а ИМ согласно универсальной классификации ИМ, основанной на клинических, патогенетических и прогностических факторах (табл. 1).

Таблица 1. Универсальная классификация инфаркта миокарда (адаптировано по [6])

Тип	Определение
1	Спонтанный инфаркт миокарда, связанный с разрывом, изъязвлением, эрозированием, расслоением атеросклеротической бляшки, а также интракоронарным тромбозом
2	Инфаркт миокарда, возникающий вследствие ишемического дисбаланса, в основе которого лежат причины, не относящиеся к ишемической болезни сердца: эндотелиальная дисфункция, спазм, эмболия коронарных артерий, тахи-, брадиаритмии, анемия, дыхательная недостаточность, гипотония, артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка
3	Инфаркт миокарда, приведший к смерти, когда определение биомаркеров было невозможно, что рассматривается как внезапная сердечная смерть
4	а – инфаркт миокарда, связанный с проведением чрескожного вмешательства
	б – инфаркт миокарда, связанный с тромбозом ранее установленного стента
5	Инфаркт миокарда, ассоциированный с операцией аортокоронарного шунтирования

По данным различных авторов, частота развития этого типа ИМ составляет от 0,05 до 5,00 % [7]. Как правило, он не сопровождается развитием нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка и снижением фракции выброса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), характеризуется более низким уровнем смертности по сравнению со спонтанным ИМ [7].

К факторам, способствующим развитию ИМ 4-го типа, относятся:

- пожилой возраст;
- многососудистое поражение коронарных артерий;
- поражение венозных шунтов;
- бифуркационные поражения;
- проведение повторной реваскуляризации [8, 9].

Раздувание баллона при ЧКВ часто становится причиной транзиторной ишемии, сопровождающейся загрудинной болью или изменениями сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), однако для развития ИМ необходимо наличие определенных периоперационных осложнений – *диссекция коронарной артерии, окклюзия крупной или боковой ветви, дистальная эмболизация и капиллярная обструкция, компрессия коллатерального кровотока по типу феномена slow-no-reflow* [9].

Диссекция, или расслоение, коронарной артерии развивается в ходе стентирования при надрыве интимы, приводящем к формированию интрамуральной гематомы в средней оболочке и сужению просвета артерии. Это, в свою очередь, может стать причиной ИМ и привести к внезапной сердечной смерти. Ангиографически диссекция коронарной артерии характеризуется формированием эффекта «двойного просвета» внутри артерии с замедлением протекания контраста в дистальный участок сосуда.

Другое немаловажное периоперационное осложнение ЧКВ – *феномен slow-no-reflow*, заключающийся в отсутствии или неполном восстановлении кровотока в дистальных ветвях пораженного сосуда после проведения ЧКВ и достижения ангиографического успеха. Причиной феномена *slow-no-reflow* является микроэмболизация сосуда фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки при реперфузионной терапии (тромболитиками и/или трансбаллонной ангиопластикой), и/или атеросклеротическим (или реже воспалительным) поражением мелких сосудов и капилляров. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда.

Диагностика

В диагностике ИМ типа 4а важную роль играет определение уровня кардиоспецифических ферментов и маркеров некроза миокарда, в частности тропонина [10–12]. Определение уровня тропонина Т в крови

проводят до процедуры ЧКВ и в динамике (через 3–6 ч, далее – через 12 ч после завершения ЧКВ) [8]. Однако в настоящее время рутинное определение уровня тропонина в крови после проведения ЧКВ признано нецелесообразным. Определение уровня тропонина показано пациентам с клиническими признаками ИМ или очевидными ангиографическими признаками осложнений проводимого вмешательства (класс I; уровень доказательности B) [8].

У пациентов с исходно нормальными показателями уровня тропонина (\leq 99-го ПВРЗ), перенесших ЧКВ, диагноз ИМ является достоверным, если отмечается повышение уровня тропонина свыше 5 норм 99-го ПВРЗ в течение 48 ч после процедуры в сочетании с признаками длительной ишемии миокарда: длительный болевой синдром за грудиной, ишемические изменения сегмента ST, сформировавшийся патологический зубец Q, ангиографические признаки компрометации коронарного кровотока (окклюзия боковой ветви, персистирующий феномен slow-no-reflow, эмболизация сосуда), вновь возникшая утрата жизнеспособности миокарда или гипоакинезия/акинезия стенки желудочка при кардиовизуализации.

У пациентов с исходно высоким, стабильным или снижающимся уровнем тропонина T критерием постановки диагноза ИМ типа 4а является повышение уровня тропонина на 20 % и более от верхней границы нормы в сочетании с перечисленными ранее признаками ишемии [8].

Если до проведения процедуры ЧКВ уровень тропонина находился в пределах нормальных значений, а после ЧКВ отмечается повышение до 5 норм при отсутствии ишемических, ангиографических и кардиовизуализационных признаков, значит, речь идет о повреждении миокарда без развития ИМ [9].

Инфаркт миокарда типа 4б: факторы риска

Развитие ИМ типа 4б, связанного с тромбозом ранее установленного стента, происходит в течение 1 года после вмешательства и наблюдается в 0,87–2,20 % случаев [13]. Стентирование коронарных артерий сопряжено с более выраженной активацией тромбоцитов, так как при имплантации стента происходит повреждение сосуда с последующей активацией тромбогенных реакций.

К факторам риска развития ИМ типа 4б относятся неадекватная антиагрегантная терапия, низкая приверженность пациентов к лечению, резистентность к клопидогрелу – носительство аллеля CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (в 10–15 % случаев) [3]. Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в печени в активный метаболит с помощью нескольких изоферментов цитохрома P450. При полиморфизме генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 активность ферментов, участвующих в превращении клопидогрела в печени в активный метаболит, снижена, что уменьшает функциональную активность последнего.

В настоящее время сформулированы основные требования к сосудистым стентам: биосовместимость с органами и тканями человека; высокая гибкость и упругость для поддержания стенок сосудов и возможность приспособления к состоянию сосуда, его просвету; рентгеноконтрастность, необходимая для контроля за имплантацией стента [9].

Тромбоз и рестеноз ранее установленного стента

Выделяют ранний (0–30 дней), поздний (31 день – 1 год), очень поздний (более 1 года) тромбоз стента с развитием ИМ типа 4б [8].

Рестеноз внутри стента (in-stent restenosis, ISR) развивается у 10–40 % пациентов и представляет собой процесс заживления поврежденного сосуда после стентирования, в основе которого лежит размножение интимы и гладкомышечных клеток меди [9].

Различают клинический и ангиографический рестеноз. Клинический рестеноз следует подозревать у больных в случае возобновления стенокардии не позднее чем через 9 мес после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА). Ангиографически диагностированный рестеноз (повторный стеноз коронарной артерии на 50 % и более) не всегда проявляется клинически, частота его появления всегда выше, чем частота клинического рестеноза.

Развитие клинических симптомов в сроки свыше 9 мес после ТБКА обусловлено прогрессированием атеросклероза коронарных артерий, нежели рестенозом [14].

Вероятность развития рестеноза ниже при использовании стентов с лекарственным покрытием, препятствующим размножению эндотелиальных клеток [8]. К таким лекарственным препаратам относятся сиролимус, такролимус, паклитаксел, зотаролимус (табл. 2). Их способность предупреждать процессы рестенозирования доказана в ряде многоцентровых клинических исследований.

Таблица 2. Разновидности стентов с лекарственным покрытием

Поколение	Покрытие стента
I	Сиролимус, паклитаксел
II	Зотаролимус, эверолимус
III	Биорассасывающиеся магниевополимерные стенты

Среди рекомендуемых к широкому клиническому применению выделяют 2 типа стентов: покрытые сиролимусом (CYPHER stent) и покрытые паклитакселом (TAXUS stent). По статистике при использовании стентов с лекарственным покрытием частота развития рестенозов в течение 12 мес составляет 10 %,

Таблица 3. Частота встречаемости рестенозов и стент-тромбозов при ангиопластике и стентировании (адаптировано по [13])

Метод эндоваскулярного вмешательства	Рестенозы в течение 12 мес	Стент-тромбозы
Ангиопластика	40 %	—
Стентирование (голометаллические стенты)	20 %	1 % (в первые 30 дней)
Стентирование (стенты с лекарственным покрытием)	< 10 % (паклитаксел)	2–3 % (поздний стент-тромбоз в течение 7–18 мес)

что на 10 % меньше, чем частота развития рестеноза при использовании непокрытого стента [12]. Недостатком использования стентов с покрытием является более длительный период их резэндотелизации после имплантации, что повышает вероятность развития поздних тромбозов (через 3 и более мес после имплантации). Высокий риск развития позднего стент-тромбоза при использовании стентов с лекарственным покрытием является показанием для проведения длительной двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) [13, 14] (табл. 3).

Клиническими предикторами тромбоза стента являются: пожилой возраст, сахарный диабет, низкая фракция выброса левого желудочка, хроническая почечная недостаточность. К ангиографическим предикторам относят: использование протяженных стентов, множественное поражение коронарных артерий, устьевое и бифуркационное поражение коронарных артерий, частично покрывающие атеросклеротическую бляшку стенты, поражение мелких сосудов, субоптимальные результаты проведенного ранее стентирования.

Профилактика тромбоза стента

Действующие в настоящее время рекомендации American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) постулируют о том, что для предупреждения тромбоза стентов показана ДАТ клопидогрелом в дозе 75 мг и аспирином в дозе 75–325 мг в течение 1 мес после имплантации непокрытых металлических стентов, в течение 3 мес после

имплантации стентов, выделяющих сиролimus, 6 мес после имплантации стентов, выделяющих паклитаксел. При отсутствии высокого риска кровотечений по шкале HAS-BLED лечение следует продолжать до 12 мес [6, 9, 15] (табл. 4).

Диагностика

Диагностическими признаками ИМ типа 4б являются *тромбоз стента, доказанный ангиографически и/или на аутопсии, в сочетании с повышением уровня тропонина по крайней мере на 1 значение больше 99-го ПВПЗ.*

Алгоритм ведения пациентов после чрескожного коронарного вмешательства

В целях профилактики развития ИМ 4-го типа показано (рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, 2010) назначение статинов в высоких дозах, прием антиагрегантов в адекватной дозе в течение необходимого периода времени, интракоронарное введение вазодилататоров (аденозин, верапамил, никорандил, папаверин и нитропруссид) как во время, так и после проведения ЧКВ для профилактики феномена slow-no-reflow [9].

Алгоритм ведения больных после ЧКВ включает использование немедикаментозных (модификация образа жизни) и медикаментозных методов лечения:

- ежедневный 7–9-часовой сон;
- гипохолестеринемическая диета (включение в рацион достаточного количества рыбы, цельного зерна, фруктов, овощей);

Таблица 4. Продолжительность двойной антиагрегантной терапии при использовании различных видов стентов (адаптировано по [13, 14])

Тип стента	Высокий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED)	Низкий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED)
Голометаллический стент	1 мес	12 мес
Стент с лекарственным покрытием: сиролimus, паклитаксел	3 мес	12 мес
	6 мес	12 мес

- целевой уровень общего холестерина < 4,5 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности < 1,8 ммоль/л;
- сохранение нормальной массы тела (окружность талии у женщин < 80 см, у мужчин < 94 см);
- поддержание физической активности за счет аэробной нагрузки не менее 3 раз в неделю (ходьба, езда на велосипеде под контролем частоты сердечных сокращений);
- полный отказ от курения.

Обязательным стандартом медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ЧКВ, является применение препаратов следующих групп:

- ДАТ;
- статины;
- кардиоселективные β-адреноблокаторы;

- кардиопротекторные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (рамиприл, периндоприл).

Пациенты, перенесшие ЧКВ, должны находиться под динамическим наблюдением кардиолога (через 2 мес после операции, затем через 6 мес, в дальнейшем — 1 раз в год). Во время каждого визита выполняется стандартный набор обследований: общий и биохимический анализы крови, липидный спектр, ЭКГ, ЭхоКГ, при показаниях нагрузочные пробы.

Таким образом, актуальность и социальная значимость ИМ 4-го типа не вызывает сомнений. Это жизнеугрожающее состояние требует своевременной клинической оценки и лечебно-профилактических мероприятий с использованием стандартизированной медикаментозной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Голухова Е.З. Заболевания сердечно-сосудистой системы — пандемия современной эпохи. Социальное значение и последствия. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Секция «Кардиология и визуализация в кардиохирургии», 2006. Доступно по: URL: http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease. Golukhova E.Z. Cardiovascular diseases — the modern époque pandemia. Social meaning and consequences. Association of cardiovascular surgeons of Russia. "Cardiology and Visualization in Cardiosurgery" section, 2006. Available at URL: http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease. (In Russ.).
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267–315.
3. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–619.
4. Панченко Е.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А., Кропачева Е.С. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6 S6):163–88. [Panchenko E.P., Yavelov I.S., Gratisansky N.A., Kropacheva E.S. Anti-thrombotic therapy at patients with stable arterial thrombosis features. Recommendations of the All-Russian Cardiologists' Society. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylactics* 2009;8(6 S6):163–88. (In Russ.).]
5. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. Непосредственные и отдаленные результаты стетирования коронарных артерий у больных с нестабильной стенокардией. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева 2011;12(1):77–83. [Bokeria L.A., Alekyan B.G., Buziashvili Yu.I. Direct and remote results of the stenting of coronary arteries at patients with unstable cardiac angina. *Cardiovascular diseases. Bulletin NTSSK im. A.N. Bakuleva = Bulletin of A.N. Bakulev SCCS* 2011;12(1):77–83. (In Russ.).]
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551–67.
7. Миронова О.Ю. Инфаркт миокарда 4а типа. *Терапевтический архив* 2014;86(9):102–7. [Mironova O.Yu. 4a myocardial infarction. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(9):102–7. (In Russ.).]
8. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116(7):e148–304.
9. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8 приложение 1):1–86. [Diagnostics and treatment of patients with acute myocardial infarction with the rise of the ST segment at the electrocardiogram. ARSSC recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylactics* 2007;6(8 exhibit 1):1–86. (In Russ.).]
10. Sigmund S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;26(8):804–47.
11. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(10):1235–50.

12. Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn.). Chest 2008;133(6 Suppl):776S–814S.

13. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 suppl): e326S-50S.

14. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. Thromb Haemost 2010;103(1):13–28.

15. Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35(37):2541–619.

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

В.А. Елыкомов^{1,2}, А.Н. Копылов^{1,2}

¹КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

Контакты: Андрей Николаевич Копылов kopylovandrei2011@yandex.ru

Цель исследования – выявить возможные факторы тромбогенного риска и пути его предотвращения у пациентов с болезнью Виллебранда.

Описание случая. Больная X., 42 лет, страдает болезнью Виллебранда 3-го типа с 5-летнего возраста. Находилась на плановом стационарном лечении в ортопедическом отделении в связи с левосторонним коксартрозом III стадии. Предоперационная подготовка включала инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови. Операция – тотальная цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В послеоперационном периоде проводили обезболивание, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, антикоагулянтную терапию прямым антикоагулянтом дабигатраном в профилактической дозе, эластическую компрессию нижних конечностей, назначены препараты железа. В послеоперационном периоде проводили инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови в течение 20 дней. На 3-й день после операции у больной был выявлен тромбоз глубоких вен бедренного сегмента (флотирующий тромб).

Результаты. Пациентке выполнена операция по экстренным показаниям в условиях отделения рентгенэндоваскулярной хирургии – установка венозного кава-фильтра типа «Волан». Дабигатран отменен, назначен клексан в течение 3 мес. В нашем клиническом примере у больной отсутствовали такие факторы риска тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии, как ожирение, возраст, курение, длительная иммобилизация, прием эстрогенов. Передозировки VIII фактора не отмечалось – его уровень не превысил 135 % на фоне трансфузий. В то же время у пациентки были обнаружены полиморфизмы в генах мембранного гликопротеина A2 (ITGA2), фибриногена (FGB), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR) – гетерозиготы, метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) – мутантной гомозиготы, что может свидетельствовать о наследственных факторах тромбогенного риска. Объемное оперативное вмешательство (тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава) также является существенным фактором риска. Несмотря на профилактические меры (эластическая компрессия, тромбопрофилактика дабигатраном, ранняя активизация), не удалось избежать тромботического осложнения.

Заключение. В данной статье представлено наблюдение, демонстрирующее тромботическое осложнение у пациентки с болезнью Виллебранда 3-го типа в послеоперационном периоде тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Показано, что, несмотря на профилактические мероприятия, развилось весьма редкое для болезни Виллебранда явление – тромбоз глубоких вен. Кровотечений не отмечалось. Тромбоэмболии легочной артерии удалось избежать благодаря установке кава-фильтра.

Ключевые слова: тромбоз, болезнь Виллебранда, гемостаз, тромбопрофилактика, эндопротезирование, остеоартроз, геморрагический диатез, тромбогенный риск, генетический полиморфизм, фактор свертывания крови

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-50-54

DEEP VEIN THROMBOSIS IN PATIENT WITH VON WILLEBRAND DISEASE

V.A. Elykomov^{1,2}, A.N. Kopylov^{1,2}

¹Altai Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia;

²Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 40 Prospekt Lenina, Barnaul, 656038, Russia

Objective: to identify the possible factors of thrombogenic risk and ways of its prevention in patients with von Willebrand disease.

Case description. Patient X., 42 years old, who suffers from von Willebrand disease type 3 with 5-years of age. Asked on reception to the traumatologist in the polyclinic of the Regional Hospital with pain in the left hip joint. Recommended planned operative treatment in the Altai Regional Clinical Hospital. Preoperative preparation included the infusion of concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII. Operation – cement total arthroplasty of the left hip joint. In the postoperative period analgesic treatment, elastic compression of the lower extremities, iron supplements, also conducted infusion of concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII for 20 days and thromboprophylactic with dabigatran. On the 3rd day after the operation the patient revealed deep vein thrombosis of the femoral segment (floating clot).

Results. The patient was operated for emergency indications in the Department of endovascular surgery – installation of venous cava filter “Volan”. Dabigatran is cancelled, appointed clexane for 3 months. In our clinical example the patient lacked risk factors of pulmonary embolism as obesity, age, smoking, prolonged immobilization, estrogen therapy. Overdose of factor VIII were not observed – the level of factor did not exceed 135 % on transfusions. At the same time, the patient was found polymorphisms in the genes ITGA2, FGB, MTHFR, MTR – heterozygote, MTRR – mutant homozygote, which may indicate the genetic factors of thrombogenic risk. Also a significant risk fac-

tor was massive surgical intervention (total hip replacement). Despite preventive measures (elastic compression, thromboprophylactic dabigatran, early activation) we cannot to avoid thrombotic complications.

Conclusion. This article presents a case demonstrating a thrombotic complication in patients with von Willebrand disease type 3 in the post-operative period of total hip arthroplasty. It is shown that despite preventive measures, she developed a very rare von Willebrand disease the phenomenon of deep vein thrombosis, bleeding was not observed. Pulmonary embolism was avoided by the installation of cava filter.

Key words: thrombosis, von Willebrand disease, hemostasis, thromboprophylaxis, arthroplasty, osteoarthritis, haemorrhagic diathesis, thrombogenic risk, genetic polymorphism, coagulation factor

Введение

Интерес ученых и исследователей к изучению болезни Виллебранда не ослабевает на протяжении многих лет с момента открытия заболевания в 1926 г. Данная наследственная патология выявляется у 1 % населения, что делает ее одной из наиболее распространенных. Этот вид геморрагического диатеза встречается как у мужчин, так и у женщин, однако зачастую у женщин детородного возраста заболевание протекает более тяжело вследствие его сочетания с глубокой анемизацией, обусловленной менструациями [1, 2]. В настоящее время выделяют 3 типа заболевания. При 1-м типе дефект фактора Виллебранда количественный, при 2-м — качественный (синтезируется аномальная молекула), при 3-м типе молекула фактора отсутствует полностью. В клинической картине наиболее часто встречаются кровотечения в полости рта и носовые кровотечения [3].

Поскольку усилия врачей в большей степени направлены на коррекцию дефицита фактора Виллебранда, возможным тромботическим осложнениям уделяется мало внимания, тем более что тромбообразование у этой категории больных встречается крайне редко [4–7]. Данному осложнению болезни Виллебранда посвящен наш клинический пример.

Цель работы — выявить возможные факторы тромботического риска и пути его предотвращения у пациентов с болезнью Виллебранда.

Описание случая

Пациентка X., 42 года, страдает болезнью Виллебранда 3-го типа с 5-летнего возраста, когда стали беспокоить десневые, носовые кровотечения, кровоточивость после порезов, подкожные гематомы при малой травматизации. Лечение концентратами фактора Виллебранда не проводилось, в анамнезе многократные трансфузии свежезамороженной плазмы. Сопутствующие заболевания: хронический неактивный вирусный гепатит С, хроническая железодефицитная анемия с 3-летнего возраста, диффузно-узловой токсический зоб щитовидной железы, тиреотоксикоз, спондилез поясничного отдела позвоночника, грыжи дисков L4–S1, остеоартроз тазобедренных суставов.

Из анамнеза: роды в 1996 г. и операция по удалению яичника в 1997 г. сопровождалась сильными кровотечениями с возмещением свежезамороженной плазмой,

эпизоды кровотечений около 1–2 раз в год, в том числе кровотечения при удалении зубов в 2009–2015 гг. При геморрагиях принимала транексам.

Обратилась к травматологу в Краевую консультативную поликлинику в августе 2015 г. в связи с болями в левом тазобедренном суставе. При осмотре: кожные покровы естественной окраски, множественные петехии на нижних конечностях, экхимозы на левом предплечье, визуальных дефектов кожных покровов нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Объем движений в левом тазобедренном суставе ограничен. Рентгенография тазобедренных суставов (02.09.2015): двусторонний коксартроз III стадии слева, I–II стадии справа. Рекомендовано оперативное лечение в Алтайской краевой клинической больнице в плановом порядке.

Госпитализирована в ортопедическое отделение 07.09.2015, где проведено общеклиническое обследование. Параметры системы гемостаза представлены в табл. 1.

Предоперационная подготовка включала инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора. Операция выполнена (09.09.2015) в объеме тотального цементного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Динамика изменений системы гемостаза представлена в табл. 2.

Обследование на выявление мутаций в генах гемостаза (11.09.2015): обнаружены гетерозиготные полиморфизмы в генах мембранного гликопротеина A2 (ITGA2), генах фибриногена (FGB), генах метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), генах метионин-синтазы (MTR), мутантная гомозигота в гене метионин-синтазы редуктазы (MTRR).

В послеоперационном периоде проводили инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови в течение 20 дней, а также обезболивающую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, эластическую компрессию нижних конечностей, назначены препараты железа.

Согласно клиническим рекомендациям по профилактике тромбоземболических синдромов [8] назначен препарат дабигатран в суточной дозе 110 мг в 1-й день через 4 ч после операции, в последующем — 220 мг. По общим клиническим тестам выявлена гипокоагуляция (см. табл. 2). Вместе с тем на 3-й день после операции у больной появились выраженные боли в левой ноге, отек, цианоз. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (12.09.2015):

Таблица 1. Пациентка X.: исследование системы гемостаза за 1 мес до операции

Показатель	Результат	Контроль
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	64	29
Протромбиновое время, с	12,2	12,1
Международное нормализованное отношение	1,0	0,7–1,1
Фибриноген, г/л	5,2	2–4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/100 мл	16,0	< 3,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	271	170–350
Концентрация VIII фактора, %	0,4	70–150
Концентрация IX фактора, %	90	70–150
Агрегация тромбоцитов по ристомичину, %	2	70–90
Агрегация тромбоцитов по аденозиндифосфату, %	55	70–80
Агрегация тромбоцитов по адреналину, %	29	70–80
Агрегация тромбоцитов по коллагену, %	52	70–80
Содержание фактора Виллебранда, %	0,1	50–160
Активность фактора Виллебранда, %	5,4	50–150

Таблица 2. Пациентка X.: исследование системы гемостаза в послеоперационном периоде

Показатель	Через 1 день	Через 2 дня	Через 6 дней	Через 3 мес	Контроль
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	44	48	38	48	29
Протромбиновое время, с	12,9	14,2	12,2	11,3	12,1
Тромбиновое время, с	24	19	16	19	17
Международное нормализованное отношение	1,1	1,2	1,0	0,9	0,7–1,1
Фибриноген, г/л	3,3	5,3	5,1	4,6	2–4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/100 мл	11,0	19,0	21,0	11,0	< 3,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	222	224	236	283	170–350
Концентрация VIII фактора, %	94	135	133	6,8	70–150
Агрегация тромбоцитов по ристомичину, %	57	59	57	5	70–90
Агрегация тромбоцитов по аденозиндифосфату, %	58	52	56	48	70–80
Агрегация тромбоцитов по адреналину, %	35	40	39	28	70–80
Агрегация тромбоцитов по коллагену, %	55	60	58	52	70–80
Содержание фактора Виллебранда, %	59	72	45	10	50–160
Активность фактора Виллебранда, %	5,4	5,4	5,4	5,4	50–150

признаки тромбоза вен бедренного сегмента слева (общая бедренная вена, глубокая бедренная вена).

В связи с обнаружением тромбоза дабигатран отменен, назначен клексан в дозе 160 мг/сут (из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки), флеботоники. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (16.09.2015): флотирующий тромб в дистальных отделах общей бедренной вены и в устье глубокой бедренной вены (размер всего тромба) 2,7 см. Общий анализ крови (16.09.2015): гемоглобин 85 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 42 мм/ч.

Выполнена операция по экстренным показаниям в условиях отделения рентгенэндоваскулярной хирургии (16.09.2015): установка венозного кава-фильтра типа «Волан»; проведена флебография нижней полой вены. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (18.09.2015): кава-фильтр проходим, дефект наполнения в дистальных отделах общей бедренной вены.

Дозировка клексана на 7-й день после обнаружения тромбоза (18.09.2015) снижена до 80 мг/сут, на 8-й день — до 40 мг/сут (снижена до профилактической дозы в связи с риском кровотечений: у пациентки множественные петехии и экхимозы; риск тромбоэмболии нивелирован установкой кава-фильтра). Триплексное сканирование вен нижних конечностей (21.09.2015): просвет общей бедренной вены свободный, глубокая бедренная вена с минимальными пристеночными дефектами наполнения. Общий анализ крови (23.09.2015): гемоглобин 103 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 34 мм/ч. Больная выписана 25.09.2015 в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием клексана 0,4 мг/сут.

По данным контрольного обследования через 2 мес: триплексное сканирование вен нижних конечностей (23.11.2015) — тромбоз в области кава-фильтра с распространением в проксимальном направлении не менее 3 см (тромб находится в кава-фильтре). По показаниям 26.11.2015 выполнена операция: удаление кава-фильтра вместе с тромбом. Клексан отменен, назначен курс флеботоников. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (22.01.2016): признаков тромбоза в системе нижней полой вены не обнаружено.

Обсуждение

Тромбоз является редким, но тяжелым осложнением, которое возникает при лечении болезни Виллебранда и может приводить к тромбоэмболии легочной артерии.

Упоминания об образовании тромбов при болезни Виллебранда весьма редки. Одно из исследований, проведенное в Гематологическом научном центре РАМН с 1995 по 2005 г., свидетельствует о 2 случаях (4,4 %) тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с болезнью Виллебранда в послеоперационном периоде после объемного хирургического вмешательства [9]. Причинами могли стать передозировка VIII фактора (250 и 240 % соответственно) и отсутствие тромбопрофилактики.

В зарубежной литературе за аналогичный период описаны 19 случаев венозного тромбоза у европейских жителей с болезнью Виллебранда (А. Girolami и соавт.), их них у 6 пациентов зарегистрирован 3-й тип заболевания, в 8 случаях проводили оперативное вмешательство [4]. В качестве фактора риска указывались тромбогенные полиморфизмы генов системы гемостаза, встретившиеся у 5 больных из 19.

В нашем клиническом наблюдении у пациентки отсутствовали такие факторы риска тромботических осложнений, как ожирение, возраст, курение, длительная иммобилизация, прием эстрогенов. Передозировки VIII фактора не отмечалось — его уровень не превысил 135 % на фоне трансфузий. В то же время у больной были обнаружены полиморфизмы в генах *ITGA2*, *FGB*, *MTHFR*, *MTR*-гетерозиготы, *MTRR*-мутантной гомозиготы, что может говорить о наследственных факторах тромбогенного риска. Пациентка подверглась объемному хирургическому вмешательству — тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава. Несмотря на профилактические меры (эластическая компрессия, тромбопрофилактика дабигатраном, ранняя активизация), у больной возник тромбоз глубоких вен нижней конечности на 3-й день после операции, что в дальнейшем потребовало оперативного лечения — установки кава-фильтра.

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о существовании тромбогенного риска у больных врожденными геморрагическими диатезами, такими как болезнь Виллебранда. У пациентов с данной патологией необходимо учитывать такие факторы риска, как оперативное вмешательство и полиморфизмы генов системы гемостаза, предрасполагающие к появлению тромбов, избегать значительного повышения VIII фактора в крови и своевременно осуществлять тромбопрофилактику антикоагулянтами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лихачева Е.А. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Международный опыт диагностики и лечения болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология 2013;58(4):45–9. [Likhachyova E.A., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. International experience of diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Gematologiya i transfuziologiya = Gematology and Transfusiology 2013;58(4):45–9. (In Russ.)].
2. Мамаев А.Н., Тимошенко В.И. Носовые кровотечения (основы патогенеза и дифференцированной терапии при геморрагических заболеваниях и синдромах). Тверь: Триада, 2007. [Мамаев А.Н., Timoshenskiy V.I. Nosebleeds (the foundations of pathogenesis and differentiated therapy at hemorrhagic diseases and syndromes). Tver': Triada, 2007. (In Russ.)].
3. Змачинский В.А. Диагностика и лечение болезни Виллебранда. Здравоохранение 2012;(4):66–8. [Zmachinskiy V.A. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Zdravookhranenie = Health 2012;(4):66–8. (In Russ.)].
4. Girolami A., Tezza F., Scapin M. et al. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand disease: a critical review of the literature. J Thromb Thrombolysis 2006;21(2):175–8.
5. Franchini M., Krampera M., Veneri D. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in a patients with type 1 von Willebrand disease and mutations in the *MTHFR* and beta-fibrinogen genes. Thromb Haemost 2003;90(5):963–4.
6. Franchini M. Thrombotic complications in von Willebrand disease. Hematology 2006;11(1):49–52.
7. Mannucci P.M. Venous thromboembolism in von Willebrand's disease. Thromb Haemost 2002;88(3):378–9.
8. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Профилактика тромбоэмболических синдромов». ГОСТ Р 56377–2015 (утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 31.03.2015 № 201-ст). М.: Стандартинформ, 2015. [Clinical recommendations (treatment protocols) "Prevention of thromboembolic syndromes". GOST R 56377–2015 (approved and promulgated by Order of the Federal Agency for technical regulation and Metrology of the Russian Federation from 31.03.2015 No. 201-st). Moscow: Standartinform, 2015. (In Russ.)].
9. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С. и др. Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. Терапевтический архив 2005;77(12):33–9. [Galstyan G.M., Vasil'ev S.A., Galuzyak V.S. et al. Thromboembolism of the pulmonary artery in von Willebrand disease. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2005;77(12):33–9. (In Russ.)].

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И МНИМАЯ МИМИКРИЯ

С.П. Филоненко¹, А.А. Никулина¹, Е.А. Смирнова², Е.В. Коротченко²

¹Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

²ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» г. Рязани; Россия, 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Контакты: Анна Александровна Никулина nikulina.anna.94@mail.ru

Цель работы – привлечь внимание к дифференциальной диагностике системной красной волчанки (СКВ) и инфекционного эндокардита.

Материалы и методы. Пациентка А., 44 лет, поступила в кардиологическое отделение ОККД г. Рязани с диагнозом вероятного инфекционного эндокардита подострого течения, гломерулонефрита, с жалобами на слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 37,7 °С преимущественно в вечернее время, сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки голеней и стоп. В начале октября 2015 г. у больной повысилась температура тела до 37,8 °С, появился сухой кашель. Лечилась амбулаторно по поводу острой респираторной вирусной инфекции антибиотиками, температура тела не снижалась. В середине октября наступило резкое ухудшение состояния: появилась сильная одышка, возникающая даже при незначительной нагрузке, усилились сердцебиение, отеки нижних конечностей, повысилось артериальное давление (АД) до 240/140 мм рт. ст. Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение. На фоне проведенного лечения (антибиотики, антигипертензивные, мочегонные препараты, дигоксин) состояние улучшилось: уменьшилась одышка, снизились частота сердцебиения, отеки нижних конечностей, АД – до 180/110–190/120 мм рт. ст. Однако наблюдалась стойкая протеинурия (0,33–1,65–3,3 г/л), сохранялся вечерний субфебрилитет. При поступлении в кардиологическое отделение ОККД г. Рязани больной было проведено обследование, включавшее оценку лабораторных показателей в динамике, электрокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, компьютерную томографию (КТ) легких.

Результаты. При УЗИ сердца выявлены гипертрофия левого желудочка, увеличение полости левого предсердия, правого желудочка, правого предсердия, недостаточность митрального, аортального, трикуспидального клапанов (регургитация II степени), легочная гипертензия, при КТ легких – картина гидроторакса справа, гидроперикарда. В общем анализе мочи – протеинурия 3,3 г/л. Указанные данные в сочетании с анамнезом заболевания (лихорадка в течение нескольких месяцев) подтверждали диагноз инфекционного эндокардита, несмотря на отсутствие вегетаций на клапанах сердца. Однако высокая степень протеинурии требовала дифференциальной диагностики с системными заболеваниями соединительной ткани, в частности с СКВ. При дообследовании выявлено повышение титра антинуклеарного фактора (1:5120), антител (АТ) к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) (93 МЕ/мл). В связи с этим, а также с нарастанием протеинурии до 10 г/л диагноз был пересмотрен: СКВ, острое течение, III степень активности, с поражением почек (люпус-нефрит с нефротическим синдромом и нарушенной функцией почек, скорость клубочковой фильтрации 35 мл/мин), серозных оболочек (гидроторакс справа, гидроперикард), сердца (умеренная недостаточность митрального, аортального, трикуспидального клапанов (регургитация II степени), дыхательной системы (легочная гипертензия I степени), гематологическими нарушениями (анемия, тромбоцитопения), серопозитивная по АТ к двуспиральной ДНК, антинуклеарному фактору; вторичная артериальная гипертензия.

Заключение. Данный клинический случай иллюстрирует трудности дифференциальной диагностики между СКВ и инфекционным эндокардитом, особенно на начальных этапах, когда еще не получены данные дополнительных исследований.

Ключевые слова: системная красная волчанка, инфекционный эндокардит, дифференциальная диагностика системной красной волчанки, протеинурия, лихорадка, полисерозит, регургитация, антинуклеарный фактор, гломерулонефрит, симптоматическая артериальная гипертензия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-55-59

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND INFECTIVE ENDOCARDITIS:
CLINICAL AND DIAGNOSTIC PARALLELS AND IMAGINARY MIMICRY

S.P. Filonenko¹, A.A. Nikulina¹, E.A. Smirnova², E.V. Korotchenko²

¹Department of Hospital Therapy at the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan’, Russia, 390026;

²State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Cardiology Dispensary” of the Ryazan city; 96 Stroykova St., Ryazan’, 390026, Russia

Aim of the study – draw attention to the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) and infective endocarditis.

Materials and methods. Patient A., 44 years old, was admitted to the cardiology department of Ryazan Regional Clinical Cardiology Clinic diagnosed with probable infective subacute endocarditis, glomerulonephritis, with complaints of weakness, fatigue, increase in body temperature up to 37.7 °C preferably in the evening, dry cough, shortness of breath on mild exertion, swelling of legs and feet. In early October 2015, the patient's body temperature increased up to 37.8 °C, there was a dry cough. Patient was treated on an outpatient basis for acute respiratory viral infections with antibiotics, decreased body temperature. Acute deterioration of the condition was observed in mid-October: severe shortness of breath even on mild physical exertion, heart rate increased, as well as lower limb edema, blood pressure (BP) increased up to 240/140 mmHg. The patient was hospitalized in the therapeutic department. Against the background of the treatment (antibiotics, antihypertensive agents, diuretics, digoxin) patient's condition was improved: shortness of breath decreased, as well as the heart rate, limb edema, blood pressure down to 180/110–190/120 mmHg. However, there was persistent proteinuria (0.33–1.65–3.3 g/L), low grade fever persisting in the evening. On admission to the cardiological department of Ryazan Regional Clinical Cardiology Clinic patient underwent the following survey: assessment of lab parameters in dynamics, electrocardiography, heart echocardiography, computed tomography (CT) of lungs.

Results. We revealed left ventricular hypertrophy on heart ultrasonography; an increase in the volume of left atrium, right ventricle, right atrium; mitral, aortic, tricuspid valve insufficiency (grade II regurgitation); pulmonary hypertension; on lung CT – the picture of hydrothorax on the right side, hydropericardium. General analysis of the urine revealed proteinuria equal to 3.3 g/L. These data, combined with the history of the disease (fever for several months) confirmed diagnosis of infective endocarditis, despite the absence of vegetations on heart valves. However, high degree of proteinuria required differential diagnosis with systemic connective tissue diseases, such as system lupus erythematosus. Additional examination revealed increased titers of antinuclear factor (1:5120) antibodies (AB) to the double-stranded deoxyribonucleic acid (DNA) (93 IU/mL). In this regard, and due to an increase in proteinuria up to 10 g/L we re-assessed diagnosis: systemic lupus erythematosus, acute course, grade III of activity with the affection of kidneys (lupus nephritis with nephrotic syndrome and impaired renal function, glomerular filtration rate equal to 35 mL/min), serous membranes (hydrothorax on the right side, hydropericardium), heart (moderate insufficiency of mitral, aortic, tricuspid valve (grade II regurgitation), respiratory system (grade I pulmonary hypertension), haematological disorders (anemia, thrombocytopenia), seropositive for antibodies to double-stranded DNA, anti-nuclear factor; secondary hypertension.

Conclusion. This case illustrates difficulties of differential diagnosis between system lupus erythematosus and infective endocarditis, especially in the early stages, when there are still no data of additional examinations.

Key words: systemic lupus erythematosus, infectious endocarditis, differential diagnosis of systemic lupus erythematosus, proteinuria, fever, polyserositis, regurgitation, antinuclear factor, glomerulonephritis, symptomatic arterial hypertension

Введение

«Великий имитатор болезней» – эта фраза характеризует ряд заболеваний с разнообразными неспецифическими проявлениями, затрудняющими проведение диагностики, что в результате приводит к постановке неправильного диагноза и выбору неверной тактики лечения [1]. Системная красная волчанка (СКВ) и инфекционный эндокардит (ИЭ) относятся именно к таким заболеваниям.

ИЭ начинается как клапанная инфекция с переходом в системный воспалительный процесс. На клапанах сердца образуются «вегетации», состоящие из тромбоцитов, колоний микроорганизмов, эритроцитов, фибрина, воспалительных клеток [2]. Применение современной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяет выявлять вегетации примерно у 65 % пациентов [3]. Наличие при ИЭ иммунопатологических механизмов повреждения, которые являются ведущими и в патогенезе СКВ (увеличение активности Т-хелперов и В-лимфоцитов при дефиците Т-супрессорной функции, а также повышение продукции провоспалительных цитокинов, активная продукция антител с последующим образованием циркулирующих иммунных комплексов), может обуславливать сходство клинической картины СКВ и ИЭ. Такие экстракардиальные проявления ИЭ, как серо-

зиты, кожные васкулиты, гломерулонефрит, составляют классическую триаду иммунокомплексной патологии. До 5 % больных ИЭ имеют так называемые ревматические маски [4].

Начальный период заболевания СКВ, как и ИЭ, может протекать малосимптомно или же моносимптомно, начинаясь с лихорадки неясного генеза, протеинурии, слабости, утомляемости, артралгий. При обоих заболеваниях может возникнуть лихорадка, которая при ИЭ часто сопровождается периодически ознобами, что является характерным, но непостоянным признаком. Степень поражения суставов при СКВ варьирует в широких пределах – от артралгий до тяжелых артритов, характерен симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных межфаланговых суставов, возможно формирование ревматоидоподобной кисти [5]. До 20 % больных ИЭ отмечают боль в суставах, при этом чаще страдают крупные суставы. Изменения со стороны кожных покровов при СКВ достаточно вариабельны: Dubois (1976 г.) указал на 28 вариантов – от эритематозного пятна до тяжелых буллезных высыпаний, однако у 10–15 % пациентов отсутствуют кожные изменения (в 1890 г. Osler подчеркивал, что у людей, страдающих СКВ, может не быть поражения кожи) [6]. При ИЭ чаще выявляется петехиальная сыпь на коже и слизистых оболочках. Узелки

Ослера и пятна Джейнуэя в настоящее время встречаются реже. Для СКВ характерна клапанная патология сердца – эндокардит Либмана–Сакса. Но следует учитывать, что возможно и развитие ИЭ на фоне эндокардита Либмана–Сакса, которое наблюдается в 7 % случаев [7, 8]. Одни из основных диагностических критериев СКВ – антинуклеарный фактор (АНФ) и антитела (АТ) к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) – могут выявляться и при ИЭ, но для СКВ характерны более высокие титры и их повторное обнаружение [4]. Почти у всех больных ИЭ наблюдается поражение почек, характеризующееся устойчивой микрогематурией, малой протеинурией, цилиндрурией, умеренным повышением артериального давления (АД), иногда небольшими отеками и лишь в редких случаях – нефротическим синдромом [2]. Напротив, для СКВ характерен люпус-нефрит с нефротическим синдромом, что во многом ухудшает прогноз пациентов [9]. Таким образом, перед врачом стоит сложная диагностическая задача при обследовании пациента, имеющего симптомы, встречающиеся как при СКВ, так и при ИЭ.

Анализируя данный клинический случай, мы хотели продемонстрировать трудности дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

Описание случая

Пациентка А., 1972 г.р., поступила в кардиологическое отделение ОККД г. Рязани 12.11.2015 с жалобами на слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 37,7 °С преимущественно в вечернее время, сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки голеней и стоп. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

Из анамнеза: в начале октября 2015 г. у больной повысилась температура тела до 37,8 °С, появился сухой кашель. Обратилась в поликлинику, где был поставлен диагноз ОРВИ. Лечилась амбулаторно, принимала антибиотики, без эффекта. В середине октября произошло резкое ухудшение состояния: возникла сильная одышка даже при незначительной нагрузке, участилось сердцебиение, появились отеки нижних конечностей, АД увеличилось до 240/140 мм рт. ст., в связи с чем 30.10.2015 пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение Центральной районной больницы. На фоне проведенного лечения (антибиотики, антигипертензивные, мочегонные препараты, дигоксин) состояние улучшилось: уменьшились одышка, сердцебиение, отеки нижних конечностей, АД снизилось до 180/110–190/120 мм рт. ст. Но в анализах мочи наблюдалась стойкая протеинурия (0,33–1,65–3,3 г/л), сохранялся вечерний субфебрилитет. Больную перевели в кардиологическое отделение ОККД г. Рязани.

При поступлении (12.11.2015): состояние средней тяжести, кожные покровы сухие, высыпаний нет, видимые слизистые оболочки бледные, чистые, выраженные

отеки нижних конечностей. При перкуссии грудной клетки притупление в нижне-боковых отделах справа. Аускультативно: дыхание в нижних отделах справа не проводится. Влажные мелкопузырчатые хрипы в межлопаточной области. Частота дыхательных движений 24 в минуту. Перкуторно границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный. Систолический шум над верхушкой и в 5-й точке. Частота сердечных сокращений 88 уд/мин, экстрасистолы – до 2 в минуту.

Компьютерная томография легких (12.11.2015): картина гидроторакса справа, гидроперикарда, в правой плевральной полости около 800 мл жидкости.

Общий анализ крови (12.11.2015): гемоглобин 82 г/л, лейкоциты $6,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 97×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 33 мм/ч.

Общий анализ мочи (12.11.2015): белок 3,3 г/л, эритроциты 3–5 в поле зрения, лейкоциты 10–15 в поле зрения.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 35 мл/мин.

Ультразвуковое исследование сердца (13.11.2015): гипертрофия левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки 1,38 см, толщина задней стенки 1,31 см). Увеличение полости левого предсердия до 4,98 см, правого желудочка – до 3,1 см, правого предсердия – до $6,4 \times 5,1$ см. Фракция выброса левого желудочка 62 %. Умеренная недостаточность митрального клапана (МК), аортального клапана (АК), трикуспидального клапана (регургитация II степени). Легочная гипертензия (систолический градиент давления на трикуспидальном клапане 47,6 мм рт. ст., в динамике (20.11.2015) – 38 мм рт. ст.).

Коагулограмма (13.11.2015): протромбиновый индекс 0,82, фибриноген 3,4 г/л, тромбиновое время 13,5 с, активированное частичное тромбопластиновое время 27,5 с.

Биохимический анализ крови (13.11.2015): общий белок 65,1 г/л, альбумин 28 г/л, С-реактивный белок + общий билирубин 7,0 мкмоль/л, холестерин 4,69 мкмоль/л, креатинин 136 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза 18,2 Ед/л, аланинаминотрансфераза 15,8 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,91 ммоль/л, мочевая кислота 548 мкмоль/л, антистрептолизин-О – 655 МЕ/мл.

Электрокардиограмма (14.11.2015): ритм синусовый, горизонтальная электрическая ось.

Диагноз при поступлении: вероятный ИЭ подострого течения, гломерулонефрит.

Высокая степень протеинурии требовала дифференциальной диагностики с системными заболеваниями соединительной ткани. Методом иммуноферментного анализа 14.11.2015 было обнаружено повышение титра АНФ 1:5120 (гомогенный тип свечения), АТ к двуспиральной ДНК 93 МЕ/мл.

В связи с повышением титра антинуклеарных АТ, а также нарастанием протеинурии до 10 г/л в сутки диагноз был пересмотрен: СКВ, острое течение, III сте-

пень активности, с поражением почек (люпус-нефрит с нефротическим синдромом и нарушенной функцией почек, СКФ 35 мл/мин), серозных оболочек (гидроторакс справа, гидроперикард), сердца (умеренная недостаточность МК, АК, трикуспидального клапана (регургитация II степени), дыхательной системы (легочная гипертензия I степени), с гематологическими нарушениями (анемия, тромбоцитопения), серопозитивная по АТ к двуспиральной ДНК, АНФ; вторичная артериальная гипертензия.

Пациентка переведена в ревматологическое отделение в целях проведения пульс-терапии циклофосфаном и метипредом, а также для рассмотрения вопроса о лечении ритуксимабом.

Обсуждение

СКВ является одним из самых тяжелых системных заболеваний соединительной ткани, этиология и многие звенья патогенеза которого до сих пор неизвестны. В последнее время отмечается увеличение частоты заболеваемости СКВ: по данным ряда исследований — 50–250 случаев на 100 тыс. населения. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1:10. Пик заболеваемости приходится на 20–40 лет [1].

СКВ относят к группе системных заболеваний соединительной ткани, при которых образуется множество антител к собственным клеткам и их компонентам, возникает иммунокомплексное воспаление, в результате повреждаются многие органы и системы [10].

По данным Американской коллегии ревматологов (АКР) (1982), у 57 % пациентов отмечается эритема в виде бабочки, у 18 % — дискоидные очаги волчанки, у 43 % — фотосенсибилизация, у 86 % — неэрозивный артрит, у 52 % — плеврит, у 18 % — перикардит, у 52 % — персистирующая протеинурия [6].

Несмотря на отсутствие вегетаций на клапанах сердца у нашей пациентки, диагноз ИЭ в течение нескольких дней обсуждался как вероятный, так как известно, что при ЭхоКГ только в 65 % случаев обнаруживают вегетации на клапанах сердца при ИЭ, поэтому было сделано предположение, что данная больная относится к тем 35 % случаев, при которых вегетаций не обнаруживают [7]. Клиническая картина у нашей пациентки — лихорадка, протеинурия, полисерозит, недостаточность МК, АК, трикуспидального

клапана — также характерна для ИЭ, что в совокупности привело к трудностям в постановке диагноза на начальном этапе, когда еще не были получены данные дополнительных исследований.

Известно, что диагноз СКВ устанавливают при наличии 4 и более из 11 диагностических критериев, предложенных АКР (1997) [11]. У данной больной выявлено 5 критериев АКР: полисерозит, поражение почек, тромбоцитопения, иммунологические нарушения (АТ к двуспиральной ДНК), антиядерные АТ.

Особенности течения СКВ у данной пациентки: поражение почек в дебюте болезни, отсутствие кожных проявлений заболевания. Известно, что АНФ с гомогенным типом свечения ядра (как и у нашей пациентки), обнаруживаемый методом иммуноферментного анализа, преобладает у больных СКВ с преимущественным поражением почек [12, 13]. У данной больной развился гломерулонефрит с массивной протеинурией, микрогематурией, произошло снижение СКФ, развилась симптоматическая артериальная гипертензия.

Достаточно сложно объяснить наличие умеренной гипертрофии левого желудочка: наиболее вероятной причиной является недиагностированная ранее существующая артериальная гипертензия, менее вероятно, что это дебют гипертрофической кардиомиопатии, и очень маловероятно столь быстрое развитие гипертрофии левого желудочка вследствие артериальной гипертензии при волчаночном нефрите.

Заключение

Таким образом, многообразие клинических форм и вариантов течения СКВ затрудняет постановку диагноза. Так, для начала болезни часто характерен лишь 1 симптом: снижение массы тела, анемия, слабость, полисерозит, лихорадка, артрит, поражение почек. Тогда диагноз устанавливают через месяцы и даже годы. Но внимательность врача к каждому симптому (в данном случае — к высокому уровню протеинурии) позволяет как можно раньше поставить правильный диагноз и назначить необходимое лечение.

«Cujusvis hominis est errare; nullius, nisi insipientis in errore perseverare». — «Каждому человеку свойственно ошибаться, но только глупцу свойственно упорствовать в ошибке» (Цицерон).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология 2011;5(4):25–30. [Klyukvina N.G. Systemic lupus erythematosus: a variety of forms and variants. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2011;5(4):25–30. (In Russ.).]

2. Якушин С.С., Филоненко С.П., Косов И.Н. Инфекционный эндокардит: эволюция болезни. Российский медицинский журнал 1996;(5):14–7. [Yakushin S.S., Filonenko S.P., Kosov N.N. Infectious endocarditis: disease evolution. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal =*

Russian Medical Journal 1996;(5):14–7. (In Russ.).]

3. Белобородов В.Б. Современное лечение инфекционного эндокардита. Русский медицинский журнал 1998;6(22):1427–37. [Beloborodov V.B. Modern treatment of the infectious endocarditis. *Rossiyskiy*

- meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1998;6(22):1427–37. (In Russ.).
4. Филоненко С.П. Основы ревматологии. Рязань, 2001. [Filonenko S.P. Elements of rheumatology. Ryazan', 2001. (In Russ.)].
5. Бутов Ю.С. Красная волчанка: клиника, диагностика и лечение. Русский медицинский журнал 1998;6(6):3–8. [Butov Yu.S. Erythema centrifugum: clinic, diagnostics and treatment. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1998;6(6):3–8. (In Russ.)].
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
7. Белов Б.С. Инфекционный эндокардит (II часть). Русский медицинский журнал 2003;11(18):1016–21. [Nasonova V.A., Astapenko M.G. Clinical rheumatology. Moscow: Meditsina, 1989. (In Russ.)]. [Belov B.S. Infectious endocarditis (II part). Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2003;11(18):1016–21. (In Russ.)].
8. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2015;(3):83–7. [Petrov V.S. Results of the 5 years monitoring of patients with rheumatic heart diseases. Rossiyskiy medko-biologicheskii vestnik im. acad. I.P. Pavlova = Acad. I.P. Pavlov Russian Medical-Biological Herald 2015;(3):83–7. (In Russ.)].
9. Alexopoulos E., Seron D., Hartley R.V., Cameron J.S. .Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990;37(1):100–9.
10. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых 2014;(4):55–68. [Yakushin S.S., Filippov E.V. Main trends in the initial prophylactics of cardiovascular diseases. *Nauka molodykh = Science of Youngs* 2014;(4):55–68. (In Russ.)].
11. Ревматология. Под ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Rheumatology. Ed. by N.A. Shostak. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)].
12. Клиническая ревматология. Под ред. Х.Л.Ф. Каррея. М.: Медицина, 1990. [Clinical rheumatology. Ed. by H.L.F. Carrey. Moscow: Meditsina, 1990. (In Russ.)].
13. Арзимова Н.А. Клинико-лабораторные и иммунные особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой. *Нефрология и диализ* 2001;3(1):84–8. [Arzimanova N.A. Clinical, laboratory and immune peculiarities of kidney lesion at patients with systemic erythema centrifugus. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2001;3(1):84–8. (In Russ.)].

ОПТИМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Шостак, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Надежда Александровна Шостак shostakkaf@yandex.ru

Цель работы – рассмотреть современные данные по применению бета-адреноблокаторов (ББ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. В статье рассматриваются благоприятные эффекты назначения ББ при ХСН. Продемонстрировано, что основой клинической эффективности терапии ББ при ХСН является снижение частоты сердечных сокращений. Рассмотрен вопрос о необходимости достижения целевых доз ББ при лечении больных ХСН. Показано, что назначение ББ пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка способствует увеличению насосной функции сердца, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, снижению риска общей и внезапной летальности. Продемонстрированы существенные преимущества β 1-селективных ББ перед неселективными в отношении их влияния на гемодинамику, метаболические процессы, реологические параметры крови и бронхи. Рассмотрена тактика назначения ББ при ХСН.

Результаты. На основании данных современных исследований показана высокая эффективность и безопасность назначения β 1-селективных ББ больным ХСН.

Заключение. Правильный выбор ББ у больных ХСН и достижение в процессе лечения снижения частоты сердечных сокращений может существенно повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, селективность, β -адренергические рецепторы, бисопролол, систолическая дисфункция левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, симпатико-адреналовая система, частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-60-66

OPTIMAL USE OF BETA-BLOCKERS IN CASE OF CHRONIC HEART FAILURE

N.A. Shostak, N.A. Demidova

Department of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Objective – review current data on the use of beta-blockers (BB) in chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. This article discusses beneficial effects of BB administration in CHF patients. It has been demonstrated that decrease in heart rate underlies clinical efficacy of BB therapy in patients with chronic heart failure. We reviewed the question of the necessity to achieve target doses of BB in the treatment of CHF patients. It has been shown that administration of BB in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction increase pumping function of heart, and thus reduce the number of hospitalizations for decompensated heart failure, reducing the risk of total and sudden mortality. We demonstrated substantial advantages of β 1-selective BB over nonselective ones with respect to their impact on hemodynamics, metabolic processes, rheological parameters of blood and bronchi. We also considered therapeutic tactics in case of BB administration in CHF patients.

Results. Based on the data of the current studies we proved high efficiency and safety of β 1-selective BBs in CHF patients.

Conclusion. Correct choice of BB in patients with CHF and decrease in heart rate during the treatment can significantly increase an effectiveness of the treatment.

Keywords: chronic heart failure, beta-blockers, selectivity, beta-adrenergic receptors, bisoprolol, left ventricular systolic dysfunction, left ventricular ejection fraction, sympathetic-adrenal system, heart rate, coronary heart disease

Введение

Несмотря на значительные достижения в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение

последних 3 десятилетий, распространенность ХСН неуклонно возрастает. Это связано с высокой выживаемостью больных ишемической болезнью сердца

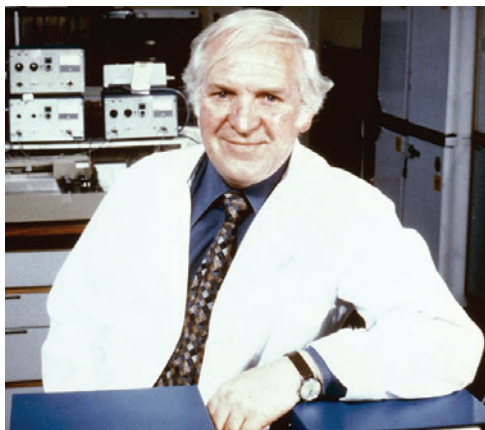


Рис. 1. Джеймс Уайт Блэк [5]

(ИБС), пациентов с врожденными пороками сердца, заболеваниями клапанов сердца и увеличением продолжительности жизни [1]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН диагноз ХСН установлен у 7,28 % всех граждан Российской Федерации, т. е. у 9,5 млн человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени, т. е. III–IV функционального класса (ФК), страдает 2,1 % населения (2,7 млн человек) [2], что делает чрезвычайно актуальной проблему оптимальной фармакотерапевтической коррекции данного состояния, при этом основной целью лечения является уменьшение летальности и повышение выживаемости пациентов.

ХСН, являющаяся потенциально смертельным состоянием, делится на 2 патофизиологически разных, но примерно равных по объему подкласса: 1-й включает больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ) и 2-й – пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Основной причиной систолической ХСН является ИБС, которая часто сочетается с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [3].

К основным классам лекарственных препаратов, применяющихся при ХСН у всех больных, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ), ингибитор I_f-рецепторов ивабрадин (при непереносимости ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов [3]. ББ применяются в кардиологии уже около 50 лет. Первым показанием к назначению ББ стала ИБС. Впоследствии их стали использовать как антигипертензивные препараты [4]. Затем, с конца 1990-х годов, выяснили, что ББ (правда, лишь некоторые представители этой группы) способны значительно улучшать прогноз жизни больных ХСН. В 1988 г. за создание и разработку препаратов, которые получили в дальнейшем название бета-блокаторов, шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк (1924–2010) и его коллеги были удостоены Нобелевской премии (рис. 1) [5].

Обоснование назначения бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности

Известно, что в развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем. Стимуляция адренорецепторов вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда (гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициальному фиброзу), способствует апоптозу, активирует иммуновоспалительные процессы и экспрессию цитокинов [6, 7]. Способность блокировать влияние медиаторов на β 1-адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу определяют основные кардиотерапевтические эффекты ББ (рис. 2) [8, 9].

При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ плазменные концентрации катехоламинов не увеличены, но даже в отсутствие поражения коронарных артерий у этой группы пациентов не происходит увеличения ФВ в ответ на нагрузку или β -адренергическую стимуляцию [10], что связано, вероятно, с β -адренергической десенситизацией [11].

По сравнению с другими стандартными лекарственными препаратами, применяемыми при ХСН, такими как иАПФ и антагонисты альдостерона, ББ часто приводят к более существенному увеличению ФВ. Чрезвычайно важен при лечении пациентов с ХСН антиишемический эффект ББ, который объясняется снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения частоты и силы сердечных сокращений. В исследованиях показано, что замедление сердечного ритма является основой клинической эффективности терапии ББ при ХСН. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 5 уд/мин приводит к снижению риска смерти больных ХСН на 18 % [12]. Преимущественно за счет антиишемического и антиаритмического эффектов ББ при ХСН снижают риск внезапной сердечной смерти [13].

Бета-адреноблокаторы, применяемые при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время известно более 30 наименований ББ [14]. Из-за внутригрупповых различий ББ по их характеристикам (селективность, гидро-/липофильность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности) возникают различия и в клинической эффективности их использования при ХСН. β 1-селективные ББ имеют существенные преимущества перед неселективными в отношении их влияния на гемодинамику, метаболические процессы, реологические параметры крови и бронхи. Отсутствие у селективных ББ блокирующего влияния на β 2-адренорецепторы позволяет избежать нежелательного

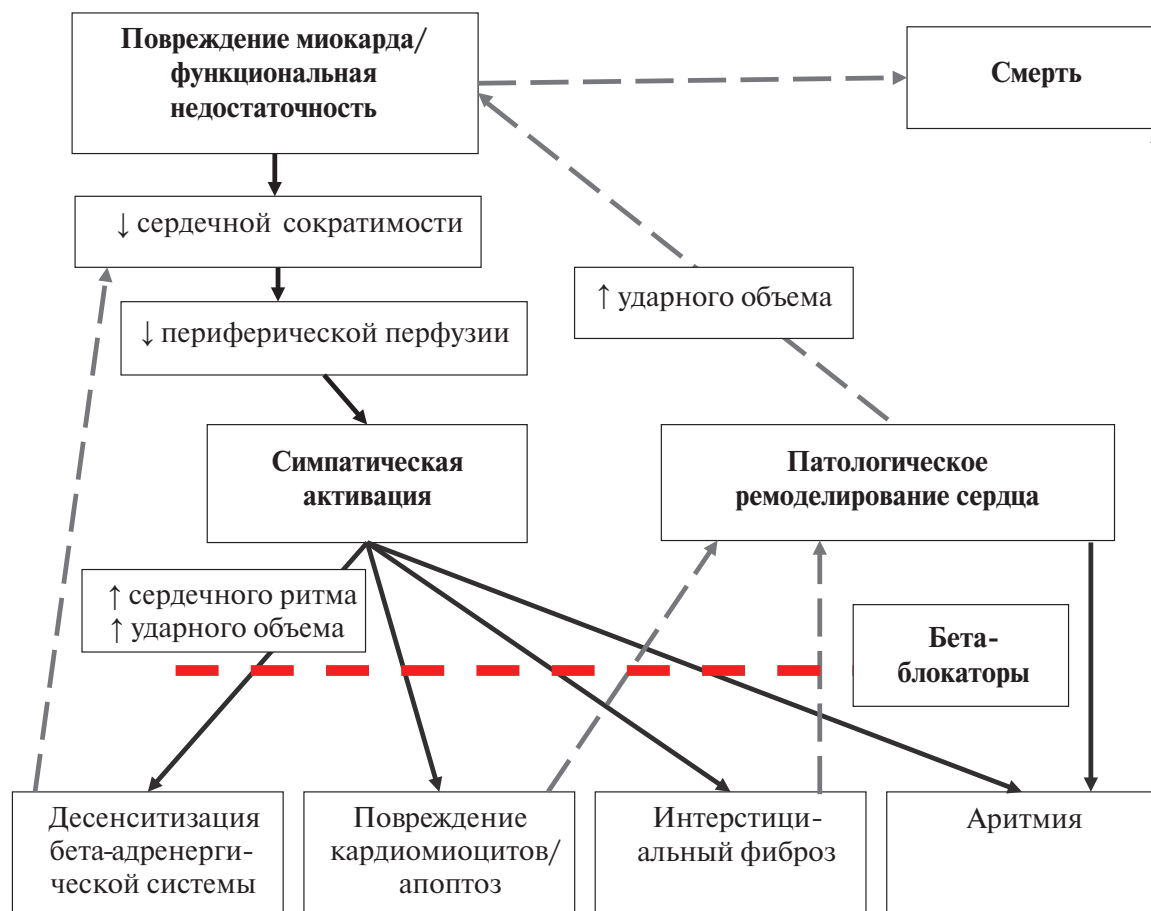


Рис. 2. Механизм действия бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (адаптировано по [9])

действия на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектры крови, агрегационную активность тромбоцитов, подвижность и эластичность эритроцитов [15].

Вопросы лечения ХСН ББ изучали в большом числе крупных рандомизированных проспективных клинических исследований, показавших высокую эффективность селективных ББ у больных ХСН с синусовым ритмом [16]. Лечение больных ХСН ББ приводит к урежению ЧСС на 9–14 уд/мин, увеличению ФВ ЛЖ в среднем на 5–9 %, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 46 %, снижению риска общей смертности и внезапной смерти на 34 и 43 % соответственно [17]. Основная часть исследований по применению ББ была посвящена лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Согласно международным и российским рекомендациям назначение ББ при ХСН относится к IA классу рекомендаций [3, 18].

Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что ББ увеличивают продолжительность жизни больных с систолической ХСН, их по-прежнему недостаточно широко используют в реальной клинической практике

[19]. Причиной низкой частоты назначения ББ чаще всего является опасение врачей ухудшить течение сопутствующих заболеваний (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета), а также боязнь вызвать уменьшение сократительной способности миокарда [20].

Уменьшение сократимости миокарда и увеличение периферического сосудистого сопротивления, которые существенно снижают сердечный выброс, возможны при применении ББ I поколения (пропранолол). Препараты II поколения, обладающие β_1 -селективностью, можно назначать в низких стартовых дозах даже пациентам с умеренной и тяжелой ХСН. β_1 -селективные препараты не вызывают увеличения периферического сосудистого тонуса, так как мало влияют на периферические β_2 -адренорецепторы. Сократимость сердца и перфузия внутренних органов при назначении ББ II поколения снижаются в меньшей степени, чем при применении препаратов I поколения [21]. Эффективным способом минимизации нежелательных эффектов ББ является постепенное увеличение дозы до достижения целевой. В исследованиях отработаны схемы титрации для различных препаратов [3].

Современные рекомендации основаны на результатах исследований, в которых доказано снижение смертности пациентов со II–IV ФК ХСН для 3 ББ: метопролола сукцината (MERPHIT-HF, COMET), карведилола (COPERNICUS, COMET), бисопролола (GIBIS, GIBIS II, GIBIS III). В последний пересмотр Европейских рекомендаций также был внесен небиволол [18].

Место бисопролола в лечении больных хронической сердечной недостаточностью

В лечении пациентов со сниженной ФВ ЛЖ особое место занимает высокоселективный ББ II поколения бисопролол, который не имеет внутренней симпатомиметической активности и не обладает мембраностабилизирующим эффектом. Селективность бисопролола фумарата к β_1 -адренорецепторам более чем втрое превосходит таковую у метопролола сукцината. Биодоступность бисопролола фумарата составляет около 90 %, у пожилых пациентов она увеличивается. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Малая связь с белками плазмы (30–35 %) обеспечивает безопасность при совместном применении с большинством лекарственных препаратов. Положительным свойством бисопролола фумарата является уникальная возможность растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность). Бисопролола фумарат на 50 % подвергается биотрансформации в печени, остальная часть выводится почками в неизмененном виде. С учетом частого наличия у больных ХСН нарушения функции печени и почек, применение бисопролола фумарата у данной категории пациентов является оправданным. К достоинствам препарата относится длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ 10–12 ч) [22], что делает достаточным его однократный прием в день и обеспечивает удобство применения. Высокая селективность бисопролола фумарата определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже больными с относительными противопоказаниями к его назначению. В исследованиях показано, что бисопролола фумарат не ухудшает функцию почек и внутрипочечную гемодинамику, не влияет на углеводный обмен и не повышает содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [23, 24], практически не влияет на потенцию у мужчин [25]. Вышеперечисленные свойства бисопролола фумарата обеспечивают высокую приверженность к лечению при длительном применении препарата, а также возможность его назначения пожилым людям. Включение в состав длительной комплексной терапии пожилых больных ХСН бисопролола фумарата не оказывает кардиодепрессивного действия, положительно влияет на показатели геометрии ЛЖ [26]. За счет избирательной блокады β_1 -адренорецепторов бисопролола фумарат в терапевтических дозах практически не оказывает влияния

на гладкую мускулатуру бронхов [27]. ХОБЛ, осложняющий течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению ББ. Назначать ББ можно и нужно начиная с малых доз и медленно титруя. Препаратами выбора при ХОБЛ являются бисопролола фумарат или небиволол [28, 29]. В исследовании Y. Kubota и соавт. показано, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ бисопролола фумарат в сравнении с карведилолом обладал большей способностью подавлять ЧСС. Лечение бисопролола фумаратом способствовало значительно меньшему риску повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и/или обострения ХОБЛ [30]. В исследовании, включавшем более 11558 больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ, продемонстрировано дозозависимое увеличение выживаемости пациентов, которым был назначен бисопролола фумарат, в сравнении с больными, принимающими метопролол и карведилол [28].

Лечение бисопролола фумаратом, как и любым другим ББ, при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы. Дозировку увеличивают не чаще 1 раза в 2 нед до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая. Для бисопролола фумарата: 1,25 мг – 2 нед, затем 2,5 мг до 4-й недели, 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем, наконец, 10 мг к 12-й неделе лечения. При появлении побочных реакций и снижении систолического артериального давления (АД) ниже 85 мм рт. ст. увеличение дозы возможно только через 4 нед. Терапевтическая доза бисопролола фумарата составляет 10 мг/сут [3].

В обычных случаях ББ должны применяться только вместе с иАПФ, однако в случае выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение иАПФ и ББ затруднено, можно начать терапию с β_1 -селективного ББ бисопролола фумарата с последующим присоединением иАПФ [3]. Такое заключение позволили дать результаты исследования SIBIS III, целью которого было сравнение влияния начальной монотерапии бисопролола фумаратом или эналаприлом в течение 6 мес с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 мес на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН II или III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) и снижение ФВ ЛЖ на 35 % и менее. Анализ результатов исследования показал, что начальная (в течение 6 мес) монотерапия бисопролола фумаратом по сравнению с начальной монотерапией эналаприлом в течение 1 года наблюдения приводила к статистически значимому снижению риска внезапной смерти (на 46 %; $p < 0,05$), при применении бисопролола фумарата отмечалась также тенденция к снижению общей смертности [31].

При назначении бисопролола фумарата больным с III–IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ менее 40 % отмечали

увеличение ФВ ЛЖ, снижение количества летальных исходов, уменьшение числа госпитализаций на 1 человека по сравнению с группой принимавших только стандартную терапию, что сокращало расходы из бюджета здравоохранения на лечение ХСН [32].

В исследовании M. Neri и соавт. показано, что при легкой и умеренной ХСН применение бисопролола fumarata (средняя доза, получаемая пациентами, составила 3,3 мг/сут) в течение в среднем 188 дней приводит к снижению ЧСС, увеличению ФВ ЛЖ на $11,7 \pm 8,6$ %, уменьшению конечно-диастолического объема на $37,5 \pm 48,7$ мл, уменьшению конечно-систолического объема ЛЖ на $41,9 \pm 43,0$ мл, что было сопоставимо с группой пациентов, получающих карведилол. Общий уровень сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций вследствие обострения ХСН составил 92,4 и 94,7 % для групп пациентов, получающих бисопролола fumarat и карведилол соответственно [33].

Значение достижения целевых доз бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью

Благоприятное влияние ББ при ХСН представляется бесспорным, однако по-прежнему предметом дискуссий остается вопрос: что важнее – целевая ЧСС или целевая доза ББ. Современные руководства рекомендуют титрование ББ до целевых доз [18, 34]. Однако многие данные указывают на то, что именно степень контроля над ЧСС является более важным параметром при лечении ББ, чем сама доза. В исследовании, включавшем более 19 000 больных, принимавших различные ББ, снижение смертности было связано именно с величиной уменьшения ЧСС, но не с увеличением дозы ББ [35]. Связь между клиническими эффектами и ЧСС оценивали в исследовании SIBIS-II, в котором показано, что снижение ЧСС при приеме бисопролола было пропорционально связано с повышением выживаемости больных ХСН [36]. При сравнении эффективности высоких (192 мг/сут) и низких (76 мг/сут) доз метопролола fumarata XR/SL в исследовании MERIT-HF выявлено одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти больных ХСН (на 44 % в группе низких и на 45 % в группе высоких доз) [37], что связывают со значительной индивидуальной чувствительностью пациентов к ББ. В последние годы обнаружен полиморфизм генов β -адренергических рецепторов. Определенные гены, их кодирующие, могут влиять на активность рецепторов и, соответственно, на ответ пациента на терапию ББ, что требует применения различных доз препарата в зависимости от разного гено-

типа [38, 39]. Как бы то ни было, при подборе доз ББ необходимо стремиться достигать рекомендованных дозировок, установленных на основании клинических исследований. Показано, что чем больше дозы исследуемых препаратов приближены к рекомендованным, тем более выраженным является снижение смертности и частоты госпитализаций. Согласно данным исследования SIBIS III при использовании дозы бисопролола fumarata, которая составляла не менее 50 % от рекомендуемой, риск смерти был на 66 % ниже по сравнению с применением более низких доз [31]. У пациентов, принимавших ББ, риск повторной госпитализации в группе, получавшей 25 % от терапевтической дозировки, составил 26 % (отношение шансов (ОШ) 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,17), в группе больных, получавших дозировку 50 % от терапевтической, – 23 % (ОШ 0,902; 95 % ДИ 0,75–1,07), в группе получавших 100 % дозировку – 6,25 % (ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,07–0,56) [40]. Необходимо отметить, что в реальной клинической практике при лечении пациентов с ХСН далеко не всегда удается достичь целевых доз по разным причинам. Так, по результатам исследования SIBIS-ELD, целью которого было сравнение переносимости бисопролола fumarata и карведилола во время титрации до целевых доз, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology's, ESC) пациентам с ХСН в возрасте 65 лет и старше, только 24 % больных, принимающих бисопролола fumarat, и 25 % принимающих карведилол смогли достичь целевой дозы без необходимости задержки увеличения или уменьшения дозы. Значимых различий в переносимости и клинической эффективности этих ББ не было [41]. По данным регистра IMPROVE-HF, включающего 7605 больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, только 20,5 % пациентов лечились целевыми дозами ББ, а через 24 мес – только 30,3 % больных [42].

Заключение

ББ занимают ведущие позиции в лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [43]. Длительное применение ББ улучшает клиническое состояние больных, положительно влияет на величину сердечного выброса, симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и госпитализации. Применение ББ показано при любой тяжести ХСН. По данным многочисленных исследований продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность ББ при ХСН. Правильный выбор ББ у больных ХСН и достижение в процессе лечения снижения ЧСС может существенно повысить эффективность лечения.

1. Ushigome R., Sakata Y., Nochioka K. et al. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan – report from the CHART Studies. *Circ J* 2015;79(11):2396–407.
2. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7–76. Fomin I.V. Epidemiology of the chronic cardiac failure in the European part of the Russia Federation. In book: *Chronic cardiac failure*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 7–76. (In Russ.).
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКХ и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013;14(7(81)):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artyunov G.P. et al. National recommendations of the All-Russian Scientific Cardiologists' Society and of the Society of Cardiac Failure Experts for the diagnostics and treatment of the CCF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure Journal* 2013;14(7(81)):379–472. (In Russ.).]
4. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3(4):379–92.
5. https://ru.wikipedia.org/wiki/Блэк,_Джеймс.
6. Patten R.D., Udelson J.E., Konstam M.A. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998;13(3):162–7.
7. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105(3):897–904.
8. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):21–8.
9. Lee H.Y., Baek S.H. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J* 2016;80(3):565–71.
10. Phan T.T., Shivu G.N., Abozquia K. et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):29–34.
11. Borlaau B.A., Melenovsky V., Russell S.D. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138–47.
12. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784–94.
13. Lane R.E., Cowie M.R., Chow A.W. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005;91(5):674–80.
14. Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач* 2010;(2):2–7. [Shilov A.M., Melnik M.B., Avshalumov A.S. Beta-adrenal blockers of the III generation in the treatment of cardiovascular diseases. *Lechashchiy vrach = Assistant Physician* 2010;(2):2–7. (In Russ.).]
15. Шилов А.М., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Тарасенко О.Ф. Место кардиоселективных β-адреноблокаторов в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ* 2009;17(4):219–23. [Shilov A.M., Osiya A.O., Sviridova A.Y., Tarasenko O.F. The place of cardioselective β-adrenal blockers in the practice of the treatment of cardiovascular diseases. *RMZ = RMM* 2009;17(4):219–23. (In Russ.).]
16. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):21–8.
17. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(1):79–84. [Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pulse reducing therapy of the chronic cardiac failure. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(1):79–84. (In Russ.).]
18. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803–69.
19. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
20. Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000;21(5):354–64.
21. Morita S., Kormos R.L., Astbury J.C. et al. Standardized ejection fraction as a parameter of overall ventricular pump function. *Jpn Circ J* 2000;64(7):510–5.
22. Инструкция по применению препарата. Доступно по ссылке: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1806.htm. [Substance application instruction. Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1806.htm. (In Russ.).]
23. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341–62.
24. Janka H.U., Zieqler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S96–9.
25. Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1(1):22–6.
26. Логачева И.В., Павленко Е.П., Зотов И.Л. Сравнительная оценка длительного применения бета-адреноблокаторов у пожилых больных тяжелой сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2004;5(6):292–4. [Logacheva I.V., Pavlenko E.P., Zotov I.L. Comparative evaluation of the long term application of beta-adrenal blockers at elderly patients with severe cardiac failure. *Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure* 2004;5(6):292–4. (In Russ.).]
27. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2005. 27. [Metelitsa V.I. Reference book for clinical pharmacology of cardio-vascular diseases. 3rd edn., revised and enlarged. Moscow: MIA, 2005. (In Russ.).]
28. Su Y.Y., Chang Y.S., Hu Y.W. et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5):e2427.
29. Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C. Once-daily nebulolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study. *Clin Drug Invest* 2002;22(6):361–7.
30. Kubota Y., Asai K., Furuse E. et al. Impact of β-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:515–23.
31. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426–35.

32. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бета-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2001;2(2)82–3. [Upnitsky A.A., Erofeeva S.B., Belousov Y.B. Pharmacoeconomic analysis of the long term treatment with the selective beta-adrenal blocker of patients with chronic cardiac failure. Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure 2001;2(2)82–3. (In Russ.)].
33. Hori M., Nagai R., Izumi T., Matsuzaki M. Efficacy and safety of bisoprolol fumarate compared with carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. Heart Vessels 2014;29(2): 238–47.
34. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147–239.
35. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009;150(11):784–94.
36. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353(9146):9–13.
37. Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P. et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2005;45(2):252–9.
38. Oni-Orisan A., Lanfear D.E. Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application? Cardiol Rev 2014;22(5):193–8.
39. Lee H.Y., Chung W.J., Jeon H.K. et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. Korean J Intern Med 2016;31(2):277–87.
40. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив 2016;88(1):29–34. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V. Influence of the dosage amount of main substances on the risk of the reiterate hospitalization of patients with chronic cardiac failure. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2016;88(1):29–34. (In Russ.)].
41. Cleland J.G., Coletta A.P., Torabi A., Clark A.L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. Eur J Heart Fail 2009;11(8):802–5.
42. Gheorghiadu M., Albert N.M., Curtis A.B. et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. Congest Heart Fail 2012;18(1):9–17.
43. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. JACC Heart Fail 2013;1(1):21–8.