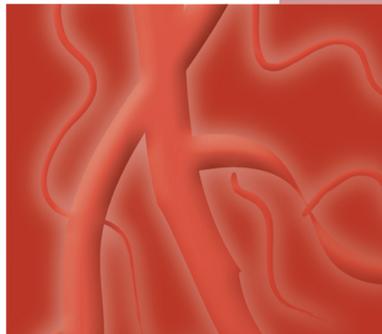


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Рекомендації

- Руководство по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии Европейского общества кардиологов (2008) ..... 5
- Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (2008) ..... 13

### Огляд

- Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом  
Л.К. Соколова ..... 25
- Больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: роль ингибиторов АПФ  
Ю.А. Карпов ..... 28
- Роль липидснижающей терапии в предупреждении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом второго типа  
D.G. Karalis ..... 31
- Микроэмболия как главная причина церебральных осложнений при операциях с искусственным кровообращением  
Л.А. Бокерия, А.Г. Полунина, Н.П. Лефтерова и др. .... 36

### Практика

- Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов  
О.Н. Ковалева, А.В. Демиденко ..... 41
- К вопросу диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии в практике многопрофильного стационара  
Н.А. Шаповалов, И.Т. Котилевская, А.А. Баранишин и др. .... 47
- Хірургічне лікування облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок  
Ю.О. Войціцький, С.О. Чемерис ..... 50

### Клінічні дослідження

- Корекція церебральних порушень при дисциркуляторній енцефалопатії у пацієнтів похилого віку  
В.М. Зелений, В.І. Лавський, М.Є. Саніна та ін. .... 51
- Влияние корвитина на обратимую дисфункцию миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST  
А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев, Б.А. Аляви ..... 55
- Диагностика дизрегуляционных нарушений при цереброваскулярной патологии  
Л.Б. Новикова, Г.Н. Аверцев ..... 60

### Дайджест

- Принципиально новая мышьяная модель изучения диабета. .... 22
- Безопасность ургентной каротидной эндалтерэктомии ..... 35
- Анализ крови поможет определить риск инфаркта миокарда. .... 53
- Взаимосвязь употребления кофе и риска развития инсульта у женщин ..... 59

Издательский дом  
«Здоровье Украины»  
периодические издания  
для врачей

Здоров'я® України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Подписной индекс 35272

Практична  
ангіологія

Подписной индекс 94976

Клінічна імунологія  
Алергологія  
Інфектологія

Подписной индекс 94977

Медицинские аспекты  
здоровья женщины

Подписной индекс 95404

РАЦИОНАЛЬНАЯ  
АРМАКОТЕРАПИЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Подписной индекс 96488

Бібліотека  
«Здоров'я України»

НЕЙРО  
NEWS

Подписной индекс 96489

ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ  
СОСТОЯНИЯ  
в практике врача

Подписной индекс 95403

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)



**Учредитель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Издатель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор**  
Игорь Иванченко

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Директор**  
Галина Липелис  
lipelis@health-ua.com

**Шеф-редактор**  
Владимир Савченко  
Savchenko@id-zu.com

**Начальник редакционного отдела**  
Алла Горбань  
Gorban@id-zu.com

**Медицинский редактор**  
Константин Кремец

**Литературный редактор/корректор**  
Маргарита Малашкевич

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Менеджер по рекламе**  
Татьяна Рудич  
Rudich@id-zu.com

**Отдел распространения**  
(044) 223-3196  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30.08.2005

Подписано в печать 4.03.2009  
Печать – Частное Предприятие  
«Р.К. Майстер-принт»  
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Защищено авторским правом.

**Адрес редакции:**  
04208, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35, А, 2-й этаж  
Тел./факс: (044) 587-50-42,  
587-50-43

# Редакційна колегія

## Денисюк Віталій Іванович

Д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова

## Дзяк Георгій Вікторович

Академик АМН України, д.м.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

## Долженко Марина Николаевна

Д.м.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти ім. П.Л. Шупика (г. Київ)

## Кобалава Жанна Давидовна

Д.м.н., професор кафедри внутрішніх захворювань та клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

## Кулик Любомир Владимирович

К.м.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

## Маньковский Борис Никитович

Д.м.н., професор, керівник відділу профілактики та лікування цукрового діабету Українського науко-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів та тканин МЗ України (г. Київ)

## Митченко Елена Ивановна

Д.м.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

## Мищенко Тамара Сергеевна

Д.м.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

## Московко Сергей Петрович

Д.м.н., завідувач кафедри нервових захворювань Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

## Никольников Павел Иванович

Д.м.н., завідувач відділом хірургії судин Інституту хірургії та трансплантології АМН України (г. Київ)

## Паньків Володимир Іванович

Д.м.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науко-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів та тканин МЗ України (г. Київ)

## Пархоменко Александр Николаевич

Д.м.н., професор, завідувач відділенням реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

## Сиренко Юрий Николаевич

Д.м.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

## Тронько Николай Дмитриевич

Член-кореспондент НАН і АМН України, д.м.н., професор, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко (г. Київ)

## Фонякин Андрей Викторович

Д.м.н., керівник лабораторії кардіоневрології Науко-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

## Яворская Валентина Алексеевна

Д.м.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)

# Руководство по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии Европейского общества кардиологов (2008)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 7-8 (18-19), 2008.

## Прогностическая оценка

### Клиническая оценка состояния гемодинамики

Шок и гипотония являются главными признаками высокого риска ранней смерти при развитии острой ТЭЛА.

### Показатели дисфункции ПЖ

Нарушение работы ПЖ связано с увеличением риска ранней смерти при остром течении ТЭЛА. Возможность прогностической оценки признаков нарушения работы ПЖ ограничена в связи с отсутствием универсальных критериев (в некоторых исследованиях они расцениваются как изолированные показатели гипертензии в ЛА).

**Эхокардиография.** Согласно проведенному исследованию, риск смерти у пациентов с ТЭЛА в два раза выше при наличии ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ. Очень важно отметить, что у пациентов с нормальными показателями на ЭхоКГ был хороший исход лечения. Уровень внутригоспитальной смертности, связанной с ТЭЛА, составил < 1% в большинстве исследований.

К сожалению, ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ противоречивы в разных исследованиях. К ним относятся дилатация ПЖ, гипокинез, увеличение соотношения диаметров левого и правого желудочков и увеличение скорости выброса при регургитации на трикуспидальном клапане. Поскольку не существует универсального определения дисфункции ПЖ, только нормальное ЭхоКГ может расцениваться как показатель низкого уровня риска развития ТЭЛА. Это очень важно, поскольку в некоторых исследованиях ЭхоКГ-признаки перегрузки давлением ПЖ (повышение пикового градиента недостаточности трикуспидального клапана и уменьшение времени ускорения кровотока в ПЖ) считают достаточными для того, чтобы классифицировать больного в группу пациентов с дисфункцией ПЖ.

При проведении ЭхоКГ можно определить два специфических показателя (каждый из них удваивает риск развития ТЭЛА) — шунт справа налево через ООП и наличие тромба в правых отделах сердца.

**Компьютерная томография.** Контрастная ЭКГ, не синхронизированная со спиральной КТ, используется наряду с ангиографией ЛА. Она позволяет оценить соотношение размеров правого и левого желудочков, но не дает четкой информации о функции ПЖ.

После того как во внимание были приняты результаты исследований с участием небольших групп пациентов,

большинство ученых пришло к выводу, что КТ помогает провести стратификацию риска у пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Наибольшая ценность данного метода — это возможность определения пациентов с низким уровнем риска (в связи с отсутствием дилатации ПЖ). Другие индексы, которые можно определить при проведении КТ, не имеют такой прогностической ценности (форма межжелудочковой перегородки, размеры ЛА, индекс обструкции сосудов).

**Мозговой натрийуретический пептид.** Дисфункция желудка связана с увеличением растяжения миокарда, что ведет к увеличению секреции натрийуретического белка. Существует предположение, что при острой ТЭЛА уровень натрийуретического белка или N-терминального пронатрийуретического белка (NT-proBNP) отображает тяжесть течения ТЭЛА и гемодинамической декомпенсации. Последние исследования показали, что содержание натрийуретического белка и NT-proBNP можно использовать как дополнительные прогностические показатели. Хотя их повышенное содержание связано с худшим прогнозом, положительная прогностическая ценность данного исследования очень низкая (12-26%). С другой стороны, низкое содержание натрийуретического белка и NT-proBNP используется в качестве благоприятного прогноза для показателей ранней смертности и осложненного течения (отрицательная прогностическая ценность — 94-100%).

**Другие показатели дисфункции ПЖ.** Расширение яремной вены у пациентов с ТЭЛА можно расценивать как показатель дисфункции ПЖ, если нет признаков тампонады сердца или опухоли средостения. Другие клинические признаки, такие как шум при регургитации в правое предсердие и ритм галопа, более субъективны и поэтому менее показательны. Изменения на ЭКГ, указывающие на нарушение в ПЖ, инверсия Т зубца в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>, зубец QR в отведении V<sub>1</sub>, классическая модель S1Q3T3 и признаки полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса можно использовать для диагностики дисфункции ПЖ, однако они обладают ограниченной чувствительностью. Катетеризация правых отделов сердца позволяет непосредственно оценить давление при наполнении ПЖ и объем сердечного выброса, однако не рекомендуется использовать данный метод для стратификации риска при остром течении ТЭЛА.

**Признаки повреждения миокарда**

Повреждение миокарда у пациентов с ТЭЛА можно обнаружить с помощью определения содержания уровней сердечных тропонинов Т и I. Положительные результаты данных анализов связаны со средним риском развития ранней смерти при остром течении ТЭЛА. Проведение прогностической оценки признаков повреждения миокарда ограничено в связи с отсутствием универсальных критериев. Определение новых маркеров повреждения миокарда и одновременное определение маркеров нарушения работы ПЖ может помочь в стратификации риска у пациентов с острым течением ТЭЛА.

**Сердечные тропонины.** При вскрытии пациентов, умерших из-за массивной формы ТЭЛА, был обнаружен трансмуральный ИМ при интактных коронарных артериях. Согласно данным нескольких исследований, было зафиксировано повышение уровня сердечных тропонинов у пациентов с ТЭЛА, которое связано с ухудшением прогноза, при этом источником этих маркеров не всегда являлся миокард ПЖ.

Проведение последнего метаанализа данных показало, что повышение содержания сердечных тропонинов в крови в подгруппе пациентов со стабильной гемодинамикой связано с повышением уровня смертности.

**Новые показатели повреждения миокарда.** Существует несколько статей о прогностической ценности других биомаркеров повреждения миокарда для пациентов с острым течением ТЭЛА.

Миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, является более ранним маркером повреждения миокарда, чем тропонин или миоглобин, и используется для стратификации риска при развитии ТЭЛА. Содержание миокардиального белка, связывающего жирные кислоты  $> 6$  нг/мл, имеет положительную и отрицательную прогностическую ценность в развитии ранней смерти (23-37% и 96-100% соответственно).

**Комбинация маркеров повреждения миокарда и нарушения работы ПЖ**

Одновременное определение содержания тропонина и NT-proBNP помогает проводить более четкую стратификацию риска у пациентов с нормальным АД с подозрением на развитие ТЭЛА. Уровень смертности в первые 40 дней в группе пациентов с повышенным уровнем сердечных тропонинов и NT-proBNP составил 30%. У пациентов с изолированным повышением NT-proBNP уровень смертности составил 3,7%. Низкий уровень содержания этих маркеров является показателем хорошего прогноза.

Еще одним методом исследования является комплексное определение сердечных тропонинов и проведение ЭхоКГ. В одном из исследований содержание тропонина I  $> 0,1$  нг/л и соотношение ПЖ/ЛЖ  $> 0,9$  было связано с увеличением уровня смертности в первые 30 дней до 38%. Отсутствие признаков повреждения миокарда и нарушения работы ПЖ гарантировало благоприятный прогноз.

**Дополнительные маркеры риска**

При проведении стандартных клинических исследований некоторые показатели также имеют прогностическую ценность для пациентов с ТЭЛА. Некоторые из них больше связаны с ранее существовавшими состояниями и сопутствующими заболеваниями у каждого отдельного пациента, чем с тяжестью течения ТЭЛА.

Было проведено несколько стандартных клинических исследований, по результатам которых предложены шкалы риска, которые используются для выявления пациентов с низким уровнем риска (кандидаты на раннюю выписку и амбулаторное лечение) или высоким (которым необходима интенсивная терапия).

Женевская шкала вероятности ТЭЛА – это 8-балльная система, в которой учитывается шесть показателей неблагоприятного исхода: наличие онкозаболеваний, гипотонии (100 мм рт. ст.) – по 2 балла; сердечной недостаточности, предшествующего ТГВ, артериальной гипоксемии ( $PaO_2 < 8$ кПа), доказанный с помощью ультразвукового исследования ТГВ – по 1 баллу. Мужской пол, тахикардия, гипотермия, измененное состояние сознания и низкая сатурация являются также клинически прогностическими показателями и используются в клинической модели для оценки риска. В этой шкале риска 11 клинических показателей используются для распределения пациентов на 5 степеней риска по отношению к уровню смертности в течение первых 30 дней, начиная с самой низкой степени и заканчивая самой высокой.

Повышение уровня сывороточного креатинина также обладает прогностической ценностью для пациентов с острым течением ТЭЛА. В другом исследовании уровень D-димера  $< 1500$  нг/л обладал 99% отрицательной прогностической ценностью относительно уровня смертности в течение первых трех месяцев.

Большое количество данных стандартных клинических исследований можно использовать для прогнозирования терапии и исходов при острой форме ТЭЛА. При проведении окончательной стратификации риска следует принимать во внимание предшествующие факторы риска.

**Лечение****Респираторная и гемодинамическая поддержка**

Пациентам с ТЭЛА и недостаточностью ПЖ следует назначать поддерживающее лечение, поскольку острая недостаточность ПЖ со слабым сердечным выбросом является одной из главных причин смерти. Изопротеренол – инотропный препарат, который вызывает вазодилатацию (расширение) легочных артерий, однако одновременно с этим расширяются и периферические сосуды. Вызванная гипотензия может привести к ухудшению перфузии ПЖ и ишемии.

Норэпинефрин благодаря своему прямому положительному инотропному эффекту улучшает перфузию коронарных артерий путем стимуляции периферических  $\alpha$ -адренорецепторов и повышает АД. К сожалению, нет данных о действии норэпинефрина у пациентов с ТЭЛА, также следует ограничить назначение данного препарата пациентам с гипотонией.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Согласно данным небольших исследований, пациентам с ТЭЛА, которые нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии, назначают добутамин, который увеличивает объем сердечного выброса, транспорт кислорода и оксигенацию тканей при постоянном значении  $PO_2$ . В другом исследовании у 10 пациентов с ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД отмечалось увеличение сердечного индекса на 35% при внутривенном введении добутамина без значительного увеличения частоты сердечных сокращений, системного АД и давления в ЛА. Возможно назначение добутамина или дофамина пациентам с ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако если сердечный индекс превышает физиологические значения, может ухудшиться вентиляционная диссоциация путем перераспределения кровотока из закупоренных сосудов в открытые.

Эпинефрин обладает свойствами норэпинефрина и добутамина без вазодилатирующего эффекта последнего. Возможно применение эпинефрина у пациентов с ТЭЛА и шоковым состоянием.

Вазодилататоры снижают давление в легочных артериях и сопротивление в легочных сосудах у животных и в меньшей степени у пациентов с ТЭЛА. Единственным недостатком этих препаратов является их низкая специфичность к легочным сосудам при внутривенном введении. Чтобы избежать перечисленных ограничений, следует вводить вазодилататоры ингаляционным путем. Согласно данным небольших клинических исследований, ингаляционное введение оксида азота может улучшить состояние гемодинамики и газообмен у пациентов с ТЭЛА. Существуют некоторые данные об использовании простаглицлина (в ингаляционной форме) для лечения легочной гипертензии (вторичной по отношению к ТЭЛА).

Предварительные данные исследования показывают, что левосимендан восстанавливает работу ПЖ и легочной артерии при острой форме ТЭЛА с помощью расширения ЛА и увеличения сократительной способности ПЖ.

Возрастает интерес к использованию антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при ТЭЛА. В экспериментальных исследованиях антагонисты рецепторов эндотелина влияют на степень тяжести легочной гипертензии, вызванной массивной формой ТЭЛА. Силденафил также влияет на давление в ЛА.

Гипоксемия и гипокания часто встречаются у пациентов с ТЭЛА, их степень варьирует в зависимости от тяжести состояния. ООП может усиливать степень гипоксии за счет шунта слева направо. Гипоксемию часто можно устранить с помощью подачи кислорода через маску и только в редких случаях проводят механическую вентиляцию легких. Потребление кислорода можно уменьшить путем устранения жара и возбуждения, а также при недостаточности внешнего дыхания возможно проведение механической вентиляции, при этом следует ограничить ее влияние на гемодинамику. В частности, положительное внутригрудное давление может снизить венозный возврат и усилить недостаточность ПЖ у пациентов с массивной формой ТЭЛА. Поэтому вентиляцию с положительным давлением на выдохе следует

проводить с осторожностью. Для поддержания положительного давления на выдохе на уровне 30 см вод. ст. необходимо вводить малые объемы (приблизительно 6 мл/кг массы тела).

Таким образом, респираторная и гемодинамическая поддержка необходима пациентам в шоковом состоянии или с гипотонией при подозрении на развитие ТЭЛА.

**Тромболизис**

Данные рандомизированных исследований показали, что проведение тромболитической терапии быстро устраняет обструкции и благоприятно влияет на гемодинамику. В ранних небольших исследованиях отмечалось, что через 72 часа после введения стрептокиназы наблюдалось увеличение сердечного индекса на 80% и снижение давления в ЛА на 40%. При проведении итальянского мультицентрового исследования активатора плазминогена на нескольких ангиограммах отмечалось снижение обструкции сосудов на 12% при введении 100 мг рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в течение 2 часов по сравнению с данными, полученными при введении гепарина. Этот препарат снижал среднее давление в ЛА на 30% и повышал сердечный индекс на 15%. Данные одного из самых крупных исследований по тромболизису продемонстрировали значительное снижение размера ПЖ в конце диастолы (на ЭхоКГ) через 3 часа после введения rt-PA.

При проведении исследования USPET (влияние урокиназы и стрептокиназы на течение ТЭЛА) была доказана равноценность действия этих тромболитических препаратов при их введении в течение 12-24 часов. В последних рандомизированных исследованиях отмечалось, что введение 100 мг rt-PA в течение 2 часов значительно улучшает гемодинамику и ангиографическую картину по сравнению с урокиназой, которую вводят в период между 12 и 24 часами в расчете 4 400 МЕ/кг/ч, однако после инфузии результаты не отличались. Введение rt-PA в течение 2 часов также положительно влияет на состояние пациента, чем введение стрептокиназы в течение 12 часов (100 тыс. МЕ/ч), при этом не отмечалось никакой разницы в действии при введении стрептокиназы в течение 2 часов. В двух исследованиях сравнивалось действие 100 мг rt-PA при введении его в течение 2 часов и в течение 15 минут (0,6 мг/кг), при этом наблюдались незначительные расхождения в результатах. Частота кровотечений была немногим выше при введении rt-PA в течение 2 часов. Действие при прямом местном введении rt-PA с помощью катетера в ЛА (уменьшенной дозы) значительно не отличалось от действия при внутривенном введении. Данного метода следует избегать, поскольку он повышает риск кровотечения из места прокола.

Удовлетворительные результаты по улучшению состояния гемодинамики были получены при двойном болюсном введении ретеплазы, 2 инъекции (10 ед.) в течение 30 минут. Предварительные неконтролируемые данные указывают на эффективность и безопасность введения тенектеплазы при острой ТЭЛА. Не следует вводить гепарин одновременно с урокиназой или стрептокиназой, но возможно одновременное введение с альтеплазой.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Согласно полученным клиническим данным и данным ЭхоКГ, приблизительно 92% пациентов чувствительны к проведению тромболитической терапии в течение первых 36 часов. Наиболее явный эффект наблюдается в начале лечения в период 48 часов от начала проявлений симптомов, однако можно проводить тромболитическую терапию у пациентов, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6-14 дней.

При тромболитической терапии следует учитывать, что препараты действуют быстро, однако только в течение нескольких дней. Через неделю после проведения лечения не отмечается значительной разницы в степени обструкции сосудов и нарушения работы ПЖ у пациентов, которым назначался гепарин, и у пациентов, которым назначали тромболитические препараты.

При проведении тромболитической терапии следует учитывать высокий риск развития кровотечений, особенно если есть предрасполагающие факторы и сопутствующие заболевания. Данные рандомизированных исследований показывают повышение частоты развития массивных кровотечений на 13% и внутричерепных – на 1,8%. В последних исследованиях случаи жизнеугрожающих кровотечений отмечались редко. Уровень кровотечений при проведении тромболитической терапии значительно меньше, если для диагностики ТЭЛА используются неинвазивные методы (последние 10 лет они используются все чаще).

Трудно оценить эффект тромболитических препаратов на клинический исход. Все исследования данных средств не направлены на отдаленные клинические исходы. Следует оценивать степень риска развития кровотечения и возможные преимущества назначения тромболитических препаратов, а также учитывать этиопатогенез и прогноз заболевания. Противопоказания к проведению тромболитической терапии, которые считаются абсолютными при ИМ (например, оперативное вмешательство за последние 3 недели или желудочно-кишечное кровотечение за 1 месяц до настоящих событий), при ТЭЛА могут стать относительными (жизнеугрожающее состояние, высокий риск летального исхода).

Таким образом, тромболитическая терапия является методом лечения первой линии для пациентов с высоким риском летального исхода с кардиогенным шоком и постоянной артериальной гипотонией, с несколькими абсолютными противопоказаниями. Стандартное использование тромболитических препаратов у пациентов с маловероятным развитием ТЭЛА не рекомендуется. Возможно проведение данной терапии у пациентов со средним риском развития ТЭЛА, учитывая все состояния, которые повышают риск развития кровотечения. Не следует проводить тромболитическую терапию у пациентов с низкой степенью риска.

#### Эмболэктомия

Традиционно эмболэктомию проводят у пациентов с ТЭЛА, которые нуждаются в сердечно-легочной реанимации. Также лицам с противопоказаниями к проведению тромболитической терапии, неадекватной реакцией на него и пациентам с ООС и внутрисердечным тромбом.

При помощи портативного аппарата искусственного кровообращения и катетеризации бедренной артерии в критических ситуациях можно обеспечить циркуляцию и оксигенацию крови, а также установить окончательный диагноз. В некоторых случаях эмболэктомию проводили у пациентов с ТЭЛА и нарушением работы ПЖ без постоянной гипотонии или шокового состояния.

В медицинских центрах со стандартной кардиохирургической помощью эмболэктомию считается простой операцией. После быстрого проведения анестезии и срединной стернотомии устанавливается кардиопульмональный шунт. При внутрисердечном тромбе или ООС не следует проводить пережатие аорты и необходимо избегать остановки сердца. При рассечении легочного ствола и дополнительной артериотомии правой ЛА можно удалить тромбы из легочных артерий с помощью тупых инструментов под контролем зрения. До восстановления нормальной работы ПА может потребоваться продолжительное кардиопульмональное шунтирование и постепенное отключение механической вентиляции. Одной из проблем послеоперационного периода может быть кровотечение вследствие проведения предоперационного тромболитического лечения. Предшествующий тромболитический не является противопоказанием к проведению эмболэктомии. Остается не выясненной проблема установки фильтра в нижнюю полую вену.

Раньше результаты эмболэктомии расценивались как плохие из-за высокого уровня ранней смертности. При более широком спектре показаний к проведению эмболэктомии у пациентов с нарушением работы ПЖ и отсутствием острого шокового состояния уровень ранней смертности составил 6-8%.

Пациенты с эпизодом острой ТЭЛА, который сопровождается длительным диспноэ и тяжелой формой легочной гипертензии, скорее всего, страдают от хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Таким пациентам не следует проводить эмболэктомию, им выполняют эндартерэктомию в специальных медицинских центрах.

Благодаря современной хирургической технике эмболэктомию – доступный метод лечения пациентов с высоким риском летального исхода и абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитической терапии.

#### Чрескожная катетерная эмболэктомию и фрагментация

Техника чрескожного вмешательства для открытия частично закрытого легочного ствола или основных ветвей ЛА является в некоторых критических ситуациях у пациентов с ТЭЛА жизненно необходимой. Несмотря на то что данные о проведении этого метода ограничены, его можно использовать как альтернативу тромболитической терапии при наличии абсолютных противопоказаний, как дополнительный метод лечения, если проведение тромболитической терапии не улучшило гемодинамику, или как альтернативу хирургическому лечению, если невозможно провести немедленный доступ.

Всасывающий эмболэктомиический катетер Гринфилда был создан в 1969 г. и остается единственным прибором, одобренным Федеральным управлением по контролю над качеством пищевых продуктов

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

и медикаментов США. Фрагментацию и дисперсию тромба проводят с помощью специальных сердечных катетеров или специально сконструированных катетеров с ротационными или режущими приборами. Их начали использовать с 80-х гг. При использовании этих приборов отмечаются положительные результаты, однако никаких клинических исследований данного метода лечения не проводились.

Использование некоторых приборов, которые вводятся с помощью катетера диаметром 6-11 F, требует определенной ловкости при введении их в легочные артерии, особенно если правая основная ЛА закрыта. Не следует использовать катетеры для фрагментации тромба в мелких ветвях легочных артерий, поскольку возможны повреждение сосудов и перфорация.

Изменение гемодинамики может быть осложнением после успешно проведенной фрагментации тромба. Манипуляцию следует сразу же прекратить при изменении гемодинамики, несмотря на данные ангиографии. Значительное изменение кровотока в легочных артериях на ангиограмме может проявляться скудной симптоматикой.

К осложнениям при проведении чрескожных манипуляций относятся местные повреждения в месте прокола (в бедренной вене), перфорация структур сердца, тампонада и аллергическая реакция на контраст. Кровоток в подвздошной и полых венах можно оценить с помощью ангиографии, довольно редко встречается обструкция оставшимся тромбом.

Таким образом, катетерная эмболектомия и фрагментация тромба в проксимальных отделах ЛА может использоваться как альтернативный метод лечения при абсолютных противопоказаниях к проведению тромболизиса.

### Первичная антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия занимает значительное место в лечении пациентов с ТЭЛА. Согласно данным исследования, проводившегося в 60-х гг., которое продемонстрировало преимущества использования нефракционированного гепарина (НФГ) и необходимость в проведении немедленной антикоагуляции у пациентов с ТЭЛА. Целью первичной антикоагулянтной терапии является предотвращение развития смерти и рецидивов с контролем частоты случаев кровотечения.

Быстрого антикоагулянтного эффекта можно достигнуть при помощи парентерального введения: например, НФГ – внутривенно, низкомолекулярный гепарин (НМГ) – подкожно, фондапаринукс – подкожно.

После парентерального введения антикоагулянтов следует назначить перорально антагонисты витамина К. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнили действие антагонистов витамина К в комбинации с гепарином и действие только антагонистов витамина К. При назначении только антагонистов витамина К наблюдалось увеличение частоты случаев повторного развития венозной тромбоэмболии. Если назначается внутривенное введение НФГ после инфузионного в дозе 80 ед./кг, следует болюсно ввести 18 ед./кг для фиксирования дозы гепарина. Дозы НФГ необходимо регулировать значением активированного

частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с целью быстрого достижения его необходимого значения и поддержания на определенном уровне (1,5-2,5). АЧТВ следует измерять через 4-6 часов после болюсного введения и через 3 часа после каждого регулирования дозы, когда достигнута терапевтическая доза 1 раз в день.

Следует отметить, что АЧТВ не является идеальным показателем интенсивности антикоагуляционного действия гепарина. Поэтому если нет необходимости повышать скорость инфузии до 1 667 ед./ч (что соответствует 40 тыс. ед./день), уровень антифактора Ха составляет 0,35 МЕ/мл, даже если АЧТВ ниже терапевтического уровня.

НМГ следует с осторожностью назначать пациентам с ПН и регулировать его дозы в зависимости от уровня антифактора Ха. Пациентам с острой почечной недостаточностью (ОПН) следует назначать внутривенное введение НФГ (клиренс креатинина < 30 мл/мин), так как он не выводится почками. У пациентов с высоким риском развития кровотечения при внутривенном введении НФГ можно быстро остановить антикоагуляционное действие. Во всех остальных случаях острой формы ТЭЛА НФГ можно заменить НМГ (подкожное введение с контролем показателей).

В некоторых исследованиях сравнивались эффективность и безопасность подкожного введения НМГ и НФГ.

В таблице 3 указаны НМГ, которые были одобрены для назначения при лечении острой формы ТЭЛА. Другие НМГ используются при лечении ТГВ, иногда – острой формы ТЭЛА. Нельзя рекомендовать НМГ пациентам с ТЭЛА высокой степени риска и нестабильной гемодинамикой, поскольку данная группа пациентов не принимала участия в рандомизированных исследованиях безопасности и эффективности этих препаратов. Активность антифактора Ха можно не измерять постоянно, если пациент получает НМГ, но ее следует учитывать у пациентов с ОПН и во время беременности. Анализы для определения антифактора Ха проводят через 4 часа утром после введения НМГ, когда уровень антифактора Ха наиболее высокий. При введении дважды в день уровень должен составлять 0,6-1 МЕ/мл, при однократном введении – 1-2 МЕ/мл.

При назначении НФГ или НМГ следует постоянно контролировать количество тромбоцитов в связи с риском развития гепарин-спровоцированной тромбоцитопенией. Подкожное введение фондапаринукса (селективного ингибитора фактора Ха) без мониторинга является достойной альтернативой НМГ. В связи со временем полураспада 15-20 часов фондапаринукс можно назначать 1 раз в день (табл. 3). При проведении открытого исследования, в котором принимали участие 2 213 пациентов с острой формой ТЭЛА и без показаний для проведения тромболитической терапии. При назначении фондапаринукса ча-

Таблица 3. Режимы подкожного введения НМГ и фондапаринукса

Препараты	Дозы	Периодичность
Эноксапарин	1,0 мг/кг	Каждые 12 часов или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Тинзапарин	175 ед./кг	1 раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (до 50 кг)	1 раз в сутки 7,5 мг (50-100 кг) 10 мг (> 100 кг)

стота повторной венозной тромбоземболии (3,8 против 5% в первые 3 месяца) и массивных кровотечений (1,3 против 1,1%) были аналогичны полученным при внутривенном введении НФГ. В связи с тем, что не было зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении, спровоцированной фондапаринуксом, не обязательно контролировать количество тромбоцитов. Введение фондапаринукса противопоказано при ОПН с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

Антикоагулянтную терапию с помощью НФГ, НМГ и фондапаринукса необходимо проводить в течение 5 дней. Данные двух рандомизированных исследований показали, что эффективность НФГ, который назначался в течение 5-7 дней, аналогична эффективности НФГ, который назначался в течение 10-14 дней при условии, что затем проводилась адекватная длительная антикоагулянтная терапия. Антагонисты витамина К следует назначать как можно раньше, предпочтительнее в тот же день, что и первичную антикоагулянтную терапию. Парентеральное введение антикоагулянтов следует прекратить при уровне МНО 2,0-3,0 в течение 2 дней. Если используется варфарин, начальная доза должна составлять 5-7,5 мг. Данные двух исследований, в которых участвовали госпитализированные пациенты, показали, что назначение варфарина в дозе 5 мг вызывает менее выраженное антикоагуляционное действие по сравнению с назначением 10 мг. Стартовая доза варфарина для пациентов в возрасте < 60 лет должна составлять 10 мг, для более пожилых и госпитализированных — 5 мг. Следует регулировать дозу гепарина для поддержания значения МНО на уровне 2,5 (диапазон — 2,0-3,0).

Нет достоверных данных о преимуществе иммобилизации для пациентов с эмболией ЛА. При проведении последних исследований ученые обнаружили, что частота развития новых тромбоземболий (согласно данным скинтиграфии легких) при ранней выписке и компрессионном действии на ногу была такой же, как и при иммобилизации пациента. В Кокрановском обзоре, в котором собраны данные всех последних исследований, указано, что использование компрессионных чулок значительно снижает частоту и распространенность посттромботического синдрома у пациентов с тромбозом проксимального отдела глубоких вен через 2 года после события (ОР 0,3; 95% ДИ 0,2-0,5).

В последних исследованиях рассматривалась возможность лечения пациентов с ТЭЛА на дому (амбулаторно), но ни в одном из них не были специально отобраны пациенты с ТЭЛА для того, чтобы провести лечение на дому. Возможно, подобный метод можно предложить пациентам с ТЭЛА с низкой степенью риска.

Быстродействующие пероральные антикоагулянты могут заменить парентеральное введение при первичном лечении венозной тромбоземболии. В настоящее время проводятся клинические исследования новых пероральных антикоагулянтов.

Таким образом, антикоагулянтную терапию (назначение НФГ, НМГ и фондапаринукса) следует проводить пациентам с подтвержденным диагнозом ТЭЛА и лицам с высокой степенью клинической вероятности ее развития во время проведения диагностики

без промедления. Как первичное лечение всем пациентам следует назначать подкожное введение НМГ или фондапаринукса, кроме больных с высоким риском развития кровотечения и ОПН.

### Терапевтические стратегии

#### **ТЭЛА высокой степени риска**

У пациентов с ТЭЛА в шоковом состоянии или с гипотонией (раньше данный случай рассматривался как клинически массивная форма ТЭЛА) наиболее приемлемой формой первичного лечения является внутривенное введение НФГ (действие НМГ и фондапаринукса не исследовалось в случаях гипотонии и шокового состояния).

Согласно данным 5 исследований, у пациентов с ТЭЛА высокой степени риска отмечается значительное снижение частоты смерти и рецидива ТЭЛА после тромболитика. Поэтому всем пациентам с высокой степенью риска необходимо проводить тромболитик при отсутствии абсолютных противопоказаний. Согласно неконтролируемым данным одного из исследований, ученые предположили, что проведение тромболитика может быть эффективной и безопасной альтернативой хирургическому вмешательству у пациентов с ТЭЛА и свободным тромбом в правых отделах сердца.

У пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитика и пациентов с нестабильной гемодинамикой, несмотря на предпринятые меры, эмболэктомия является методом выбора. Если ее на данный момент нельзя провести, проводится катетерная эмболэктомия или фрагментация тромба, хотя безопасность и эффективность данного метода недостаточно изучены.

#### **ТЭЛА низкой степени риска**

У пациентов с нормальным АД с низкой степенью риска краткосрочный прогноз благоприятный. В большинстве случаев пациентам с ТЭЛА низкой степени риска острого нарушения функции почек препаратом выбора является НМГ или фондапаринукс (подкожное введение) без контроля количества тромбоцитов. Согласно данным 6 исследований, в данной группе пациентов проведение тромболитика не дает никаких клинических преимуществ.

К пациентам со средней степенью риска относятся больные со стабильной гемодинамикой, но с вероятностью развития дисфункции ПЖ или повреждения миокарда. В рандомизированном исследовании, в котором участвовали 256 пациентов с ТЭЛА средней степени риска без относительных противопоказаний к проведению тромболитика, сравнивали использование гепарина или rt-PA. В группе пациентов, которым проводился тромболитик, частота случаев смерти и клинических событий, которые требуют интенсивного лечения, была значительно меньше, чем в группе больных, которым был назначен гепарин. Это было связано с тем, что пациентам, которым был назначен гепарин, требовалось проведение вторичного тромболитика во время пребывания в госпитале. Соотношение риска и преимущества показывает, что пациентам с ТЭЛА

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

средней степени риска следует проводить тромболитическую терапию, учитывая отсутствие повышенного риска развития кровотечения. В настоящее время проводится большое международное исследование, чтобы решить все противоречия, связанные со стратегией лечения в этой группе пациентов.

Диагноз ТЭЛА низкой степени риска устанавливается пациентам при отсутствии основных факторов риска, связанных с ТЭЛА. Такие больные подлежат ранней выписке, если будет предоставлена надлежащая амбулаторная помощь и антикоагулянтная терапия. Следует всегда учитывать существующие факторы риска и риск развития кровотечения.

#### **Длительная антикоагулянтная терапия и вторичная профилактика**

Длительная антикоагулянтная терапия проводится с целью предотвращения фатальных и нефатальных повторных эпизодов венозной тромбоэмболии. Антагонисты витамина К назначают большинству пациентов, в то время как НМГ может быть безопасной и эффективной альтернативой антагонистам витамина К у пациентов с онкологическими заболеваниями. Антагонисты витамина К следует назначать в дозах, достаточных для поддержания МНО на уровне 2,5 (2,0-3,0).

В большинстве исследований по проведению длительной антикоагулянтной терапии при венозной тромбоэмболии принимали участие пациенты с ТГВ и только в одном из них были включены пациенты с ТЭЛА. Показания при лечении ТГВ и ТЭЛА практически одинаковы, единственное отличие заключается в том, что повторные эпизоды ТЭЛА встречаются в три раза чаще, чем при ТГВ.

Необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии при лечении венозной тромбоэмболии была подтверждена во всех рандомизированных исследованиях. Согласно данным одного из исследований, при отсутствии назначения длительной антикоагулянтной терапии частота рецидивов у пациентов с тромбозом вен голени в течение первых 3 месяцев составила 20%. В другом исследовании была доказана меньшая эффективность НМГ по сравнению с антагонистами витамина К после тромбоза проксимального отдела глубоких вен. В последующих исследованиях уменьшение продолжительности лечения до 4-6 недель было связано с увеличением частоты рецидивов по сравнению с частотой при продолжительности лечения 3-6 месяцев.

Клинические исследования, в которых оценивалась разная продолжительность антикоагулянтной терапии, можно разделить на три категории:

- краткий курс вместо курса средней продолжительности;
- разные курсы средней продолжительности;
- средняя продолжительность вместо курса неограниченной продолжительности.

Результаты исследований были такие:

- продолжительность антикоагулянтной терапии не должна ограничиваться 4-6 неделями у пациентов с неспровоцированной венозной тромбоэмболией;

- риск рецидивов при продолжительности антикоагулянтной терапии 6 или 12 месяцев такой же, как и при продолжительности 3 месяца;

- при терапии неограниченной продолжительности риск рецидивов венозной тромбоэмболии снижается на 90%, однако возрастает риск массивных кровотечений.

Назначение антагонистов витамина К эффективно для предотвращения рецидивов венозной тромбоэмболии во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после прекращения лечения. Продолжительность антикоагулянтной терапии у каждого пациента представляет собой баланс (соотношение) между риском рецидивов при прекращении лечения и риском развития кровотечений при его продолжении. Дополнительным фактором было также неудобство при лечении антагонистами витамина К, поскольку оно требовало постоянного контроля МНО.

Рак в активной стадии является основным фактором риска в развитии рецидивов венозной тромбоэмболии, в течение первых 12 месяцев после эпизода частота рецидивов составила 20%. Как фактор риска рецидивов рак противостоит всем остальным факторам риска. Поэтому пациенты с онкологическими заболеваниями являются кандидатами на проведение антикоагулянтной терапии с неограниченной продолжительностью после первого эпизода ТЭЛА. В рандомизированном исследовании пациентам с ТГВ и раком назначался НМГ (дальтепарин) в дозировке 200 ед./кг однократно в течение 4-6 недель и в следующие 6 месяцев – 75% стартовой дозы (это было более эффективно, чем назначение варфарина для предотвращения рецидива венозной тромбоэмболии). Для пациентов с венозной тромбоэмболией и раком рекомендуется назначать НМГ в течение 6 месяцев, и далее до тех пор, пока болезнь находится в активной стадии.

Кроме пациентов с раком, риск рецидива венозной тромбоэмболии после прекращения лечения связан с особенностями события. При проведении исследования, в котором принимали участие пациенты с первым эпизодом ТЭЛА, частота рецидивов после прекращения лечения составила приблизительно 2,5% (при ТЭЛА, вызванной обратимыми факторами риска) и 4,5% – у пациентов с идиопатической ТЭЛА. Такие же наблюдения были получены при проведении исследования пациентов с ТГВ. К обратимым факторам риска венозной тромбоэмболии относятся хирургическое вмешательство, травма, заболевания, прием эстрогенов и беременность. Для пациентов с вторичной ТЭЛА антагонисты витамина К следует назначать в течение 3 месяцев, кроме пациентов с тромбозом дистального отдела глубоких вен. Не рекомендуется назначать антагонисты витамина К более чем на 3 месяца, учитывая то, что фактор риска был устранен.

Стратификация риска для пациентов с идиопатической ТЭЛА остается не решенной проблемой. Следующие факторы риска могут помочь в определении пациентов с высокой степенью длительного риска рецидива венозной тромбоэмболии (ОР 1,5-2):

- один предыдущий эпизод венозной тромбоэмболии или более;

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

- синдром антифосфолипидных антител;
- наследственная тромбофилия;
- мужской пол;
- остаточный тромбоз в проксимальных венах.

Дополнительным фактором риска рецидива венозной тромбоэмболии у пациентов с ТЭЛА является постоянная дисфункция ПЖ при выписке (по данным ЭхоКГ). С другой стороны, отрицательный результат анализа по определению уровня D-димера после отмены антагонистов витамина К является благоприятным фактором (ОР 0,4).

Кандидатами на проведение постоянного лечения после первого эпизода неспровоцированной венозной тромбоэмболии являются пациенты с дефицитом протейна С или S, лица, гомозиготные по V фактору Лейдена или по фактору PTG20210A, носители молекулярной тромбофилии, пациенты с красной волчанкой. Вероятность клинического преимущества длительного назначения антикоагулянтов пациентам, которые являются гетерозиготными носителями по V фактору Лейдена или по фактору PTG20210A.

Кроме риска рецидива, при определении длительности антикоагулянтной терапии следует также учитывать риск развития кровотечения. К факторам риска развития кровотечений относятся:

- пожилой возраст (> 75 лет);
- предшествующие желудочно-кишечные кровотечения;
- предшествующий ишемический инсульт, хронические заболевания печени или почек;
- сопутствующее назначение антитромбоцитарной терапии (следует избегать);
- тяжелые острые или хронические заболевания;
- плохой контроль при проведении антикоагулянтной терапии;
- некачественное проведение анализов.

Основываясь на предыдущих заключениях, пациентам с неспровоцированной ТЭЛА следует назначать антагонисты витамина К в течение 3 месяцев. При назначении постоянного курса антикоагулянтов следует оценить соотношение риска и преимущества данного лечения. Постоянный курс антикоагулянтной терапии рекомендуется пациентам с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА или ТГВ низкой степени риска развития кровотечения, а также всем пациентам со вторым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА или ТГВ.

Назначение сниженных доз антагонистов витамина К пациентам с идиопатической ТЭЛА было более эффективным и безопасным по сравнению с плацебо, но менее эффективным и безопасным по сравнению с антикоагулянтной терапией. Данный метод следует использовать только в особенных случаях.

Эффективность курсов длительной антикоагулянтной терапии разной продолжительности в предотвращении развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии неизвестна.

Для длительного лечения ТЭЛА необходимо создание пероральных антикоагулянтов без необходимости проведения контроля. В настоящее время проводится исследование двух пероральных антикоагулянтов

для длительного лечения ТЭЛА – селективный ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан.

**Венозные фильтры (кава-фильтры)**

Венозные фильтры устанавливаются в инфраренальном отделе нижней полой вены. Если тромб находится в нижней полой вене выше почечных вен, венозные фильтры следует установить выше.

Постоянные венозные фильтры создают длительную защиту от ТЭЛА, однако могут возникнуть осложнения (поздний рецидив, посттромботический синдром, повторное развитие ТГВ).

Осложнения при установке постоянных венозных фильтров возникают часто, но очень редко приводят к летальному исходу. Ранние осложнения (тромбоз в месте введения) возникают в 10% случаев. Поздние осложнения встречаются чаще, рецидив ТГВ – в 20%, посттромботический синдром – в 40%. Оклюзия нижней полой вены возникает в 22% случаев у пациентов в течение 5 лет, в 33% – в течение 9 лет, несмотря на использование антикоагулянтов и продолжительность лечения. Другие венозные фильтры разработаны таким образом, чтобы через некоторое время их можно было удалить. Рекомендуется удалять временные фильтры через 2 недели после имплантации. Имеются данные, что временные фильтры оставались на более продолжительное время, с частотой поздних осложнений 10%, учитывая тромбоз фильтра и его смещение. Трудно определить соотношение риска и преимущества для венозных фильтров, поскольку наблюдения за пациентами были непостоянными в большинстве исследований и при рецидиве не проводились объективные исследования для подтверждения ТЭЛА. Результаты наблюдений, полученные за последние 8 лет, продемонстрировали, что у пациентов с постоянным венозным фильтром риск развития ТЭЛА снизился, но риск рецидива ТГВ повысился.

У большинства пациентов с венозной тромбоэмболией не рекомендуется проведение систематической установки венозных фильтров. С другой стороны, венозные фильтры можно использовать при абсолютных противопоказаниях к проведению антикоагулянтной терапии, при высокой степени риска рецидива венозной тромбоэмболии в период после больших оперативных вмешательств и нейрохирургических операций. Также возможна установка фильтра беременным женщинам, у которых может развиваться тромбоз за несколько недель до родов. При отмене противопоказаний следует назначить антикоагулянты и удалить временный венозный фильтр. Однако в настоящее время нет данных об оптимальной продолжительности использования венозного фильтра.

Нет данных об эффективности постоянного использования венозных фильтров пациентам с флотирующими тромбами в проксимальном отделе глубоких вен. Согласно данным исследования, частота рецидива ТЭЛА у таких пациентов при назначении адекватной антикоагулянтной терапии был низкий (3,3%). Плановый тромболитический не является показанием для профилактической установки венозного фильтра.

*С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org)*

## Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (2008)

### Определение острого инфаркта миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) можно отличить от других заболеваний по ряду клинических, биохимических, патоанатомических и электрокардиографических (ЭКГ) особенностей. В данных руководствах рассматривается ведение пациентов с симптомами ишемии и элевацией сегмента ST на ЭКГ. У большинства таких пациентов определяется повышение уровня маркеров некроза миокарда, а также дальнейшее развитие Q-инфаркта.

Все фрагменты рекомендаций строго позиционированы в соответствии с классами, подтверждающими доказательную силу тех или иных позиций, и уровнями, которые соответствуют источникам получения данной информации (табл. 1, 2).

### Патогенез элевации сегмента ST при ОИМ

В большинстве случаев развитие ОИМ с элевацией сегмента ST связано с окклюзией инфаркт-обусловившей коронарной артерии. Окклюзия коронарной артерии и снижение коронарного кровотока возникают вследствие разрыва атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба. Одновременная коронарная вазоконстрикция и микроэмболизация увеличивают объем некроза. Реже тромб может формироваться вследствие поверхностной эрозии эндотелия.

Риск разрыва бляшки зависит от ее консистенции и чувствительности (тип бляшки), а также от степени стеноза (размер бляшки). В 3/4 случаев ОИМ тромбы вызывают средний тромбоз. Даже в коронарных сосудах, которые при проведении ангиографии кажутся интактными, возможно обнаружение атеросклеротических бляшек. В частности, бляшки с нестабильной формой или с компенсаторным увеличением обладают тонкой фиброзной крышкой и большим депо жира, но значительно

не сужают просвет сосуда. При разрыве бляшки может возникнуть острый стеноз, который приводит к инфаркту. Существует период (2 недели) между разрывом бляшки и его клиническими последствиями. Воспалительный процесс играет важную роль в развитии нестабильности бляшки, и, соответственно, в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Уровень циркулирующих маркеров воспаления (С-реактивный белок и интерлейкин-6) коррелирует с клиническим течением и исходом ОКС.

Циркадные вариации возникновения ОИМ с элевацией сегмента ST, особенно в утренние часы, можно объяснить комбинацией повышения  $\beta$ -адренергической стимуляции (усиление тонуса сосудов и увеличение артериального давления [АД]), свертываемости крови и гиперреактивности тромбоцитов. Это явление связано с повышением симпатической стимуляции и вазоконстрикцией (например, физический или эмоциональный стресс), а также может являться триггером разрыва бляшки и возникновения коронарного тромбоза.

Некроз миокарда, вызванный полной окклюзией коронарной артерии, начинает развиваться через 15-30 минут с проявлений острой ишемии (отсутствие прямого или коллатерального кровотока) и прогрессирует от субэндокардиального слоя до субэпикардиального по истечению определенного времени — феномен волнового фронта. Проведение реперфузии, в том числе и восстановление коллатералей, может спасти миокард от риска развития некроза, и небольшой, но постоянный кровоток может увеличить временное окно для дальнейшего спасения миокарда.

Ответ тромбоцитов на разрыв бляшки очень быстрый. Тромбоз и тромболизис, которые возникают одновременно, связаны с вазоспазмом и могут вызвать интермиттирующую обструкцию кровотока и дистальную эмболию. Отсутствие полного заживления стареющей бляшки (неполная реэндотелизация) и формирование тромба играют важную роль в возникновении внезапного окклюзирующего коронарного тромбоза. В 15-30% случаев у пациентов

Таблица 1. Класс рекомендаций

Класс I	Имеются убедительные доказательства и/или общее соглашение, что эта диагностическая/лечебная процедура полезна и эффективна
Класс II	Имеются противоречия между доказательствами и/или расхождения во мнениях о целесообразности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Имеются доказательства/мнения больше в пользу целесообразности/эффективности метода
Класс IIb	Целесообразность/эффективность менее убедительно подтверждена доказательствами/мнениями
Класс III	Имеются доказательства или общее мнение о том, что лечение или процедура бесполезны/неэффективны и в ряде случаев вредны

Таблица 2. Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные получены в результате многочисленных рандомизированных клинических исследований, включающих большое количество пациентов
Уровень доказательности B	Данные получены в единичном рандомизированном исследовании или в иных нерандомизированных клинических трайлах
Уровень доказательности C	Консенсус базируется на мнении экспертов, описании клинических случаев или стандартах терапии

при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на ангиограмме артерия, вызвавшая ОИМ, открыта. У таких пациентов эндогенный спонтанный тромболитизис возникает до проведения ангиографии.

В развитии постоянного коронарного тромбоза принимают участие тромбоциты и фибрин. Адгезия и агрегация тромбоцитов вызывают формирование пристеночного тромба, фибрин принимает участие в последующей стабилизации раннего и тонкого тромбоцитарного тромба.

### Первичная диагностика и ранняя стратификация риска

Быстрая диагностика и ранняя стратификация риска у пациентов, которые предъявляют жалобы на острую боль за грудиной, играют важную роль в определении больных, которым необходимо проведение раннего вмешательства для улучшения исхода. С другой стороны, когда диагноз ОИМ с элевацией сегмента ST отвергнут, следует рассмотреть все кардиальные и некардиальные причины возникновения данной симптоматики (диссекция аорты, тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА] или перикардит). Рабочий диагноз ОИМ с элевацией сегмента ST основывается на наличии боли за грудиной в течение  $\geq 10$ -20 минут, которая не купируется приемом нитроглицерина. Возможна и другая локализация боли – в эпигастрии или между лопатками. Также следует обратить внимание на наличие в анамнезе заболеваний коронарных артерий, на иррадиацию боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. Боль может быть неострой. Люди пожилого возраста часто жалуются на наличие других проявлений: усталость, диспноэ, обморочное состояние и головокружение. Не существует определенных физических признаков для диагностики ОИМ с элевацией сегмента ST, но у многих пациентов возникает активация автономной нервной системы (бледность, потоотделение), развивается гипотония или небольшое пульсовое давление. Также к особенностям можно отнести нерегулярность пульса, бради- или тахикардию, наличие третьего тона или хрипов. ЭКГ следует проводить как можно раньше. Даже на ранней стадии картина на ЭКГ редко бывает в норме. В случае ОИМ с элевацией сегмента ST или новой блокады левой ножки пучка Гиса необходимо проводить реперфузию и принимать все необходимые меры для начала раннего лечения. В первые часы картина на ЭКГ может быть неоднозначной и даже при подтвержденном диагнозе ОИМ на ЭКГ могут отсутствовать классические проявления, такие как элевация сегмента ST или Q-волны. Необходимо повторно проводить ЭКГ и по возможности сравнивать недавние ЭКГ с предыдущими. Дополнительные записи в отведениях  $V_7$ - $V_9$  или  $V_{4R}$  могут быть полезными в определенных случаях («истинный» инфаркт задней стенки или инфаркт стенки правого желудочка соответственно). ЭКГ-мониторинг следует начинать как можно раньше для определения жизнеугрожающих аритмий. У пациентов с медленно распространяющимся некрозом следует провести серию ЭКГ. В острой фазе определяются биомаркеры некроза в сыворотке крови, но процедуру реперфузии можно проводить, не дожидаясь результата исследования. Обнаружение увеличения уровня маркеров некроза

может быть полезным при принятии решения о проведении коронарной ангиографии, например у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. Проведение двухмерной эхокардиограммы (ЭхоКГ) – это практичный метод исследования для диагностики пациентов с острой болью за грудиной. В течение нескольких секунд после окклюзии коронарной артерии еще до наступления некроза возникают региональные (местные) нарушения движения стенки камеры сердца. Однако эти нарушения не являются специфическим признаком для ОИМ с элевацией сегмента ST и могут возникать вследствие ишемии или ранее перенесенного инфаркта. Проведение двухмерной ЭхоКГ имеет значение, если диагноз ОИМ с элевацией сегмента ST остается под вопросом и при других причинах острой боли за грудиной, например расслоение аорты, выпот в перикарде, ТЭЛА. Проведение ЭхоКГ не должно влиять на лечение. Отсутствие нарушений в движении стенки исключает массивную ишемию миокарда.

Наиболее важными независимыми предвестниками ранней смертности являются пожилой возраст, высокий класс по классификации Киллипа, повышение частоты сердечных сокращений, снижение АД и расположение зоны инфаркта на передней стенке. Эти данные возможно получить при первом контакте пациента и врача. К другим независимым предвестникам относятся наличие предыдущего инфаркта, рост, время лечения, наличие сахарного диабета, вес и табакокурение.

#### Основания для постановки первичного диагноза

Продолжительность и характер боли за грудиной.

Постоянный подъем сегмента ST и новая блокада левой ножки пучка Гиса. Необходимо повторное проведение ЭКГ.

Повышение уровня маркеров некроза миокарда (креатинкиназа МВ, тропонины). Результаты этих анализов не следует ожидать для проведения реперфузии.

2D-ЭхоКГ для определения очага острой ишемии миокарда или других причин боли за грудиной.

#### Мероприятия по уменьшению болевого синдрома, проявлений диспноэ и беспокойства

Ослабление боли имеет колоссальное значение, поскольку она связана с активацией симпатической нервной системы, которая в свою очередь вызывает вазоконстрикцию и повышает нагрузку на сердце. Наиболее часто в таких случаях назначают внутривенное введение опиоидов (например, 4-8 мг морфина и дополнительное введение 2 мг через каждые 5-15 минут, пока боль не утихнет). Не следует вводить опиоиды внутримышечно. При их назначении могут возникнуть такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, гипотония с брадикардией и угнетение дыхания. Одновременно с опиоидами следует назначать противорвотные препараты (метоклопрамид в дозе 5-10 мг внутривенно). При появлении гипотонии и брадикардии необходимо ввести атропин (0,5-1 мг внутривенно, общая доза не должна превышать 2 мг), при появлении признаков депрессии дыхания может потребоваться вспомогательная вентиляция. Кислород следует назначать пациентам, у которых есть признаки диспноэ, проявления сердечной недостаточности или шокового состояния (2-4 л/мин с помощью маски или

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

«носика»). Неинвазивное измерение сатурации крови значительно помогает в решении вопроса о проведении вспомогательной вентиляции, в острых случаях – искусственной вентиляции легких. Не следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для облегчения боли из-за возможного протромботического эффекта.

Чувство беспокойства – это физиологический ответ организма на боль и обстоятельства, которые сопровождают сердечный приступ. В данной ситуации необходимо успокоить пациента и его родственников. Если пациент излишне взволнован, необходимо назначить транквилизаторы, но в большинстве случаев применяют опиоиды.

**Рекомендации**

Внутривенное введение опиоидов (4–8 мг морфина) с дополнительным введением 2 мг с интервалом 5–15 минут (класс I, уровень доказательности C).

Кислород при признаках одышки или признаках сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательности C).

Транквилизаторы при тревожном состоянии у пациента (класс IIa, уровень доказательности C).

**Мероприятия при остановке сердца**

В большинстве случаев смерть при ОИМ с элевацией сегмента ST наступает вследствие фибрилляции желудочков. Организация догоспитальной помощи при остановке сердца способствует качественному проведению сердечно-легочной реанимации, ранней дефибрилляции (при необходимости) и эффективной поддержки. Наличие автоматизированных внешних дефибрилляторов является ключевым фактором в повышении выживаемости.

**Возобновление коронарного кровотока и реперфузия миокарда**

Пациентам с клинической картиной ОИМ с элевацией сегмента ST в течение первых 12 часов после появления симптомов, с элевацией сегмента ST, с блокадой левой ножки пучка Гиса следует проводить ЧКВ или медикаментозную реперфузию.

Существует общее соглашение, что реперфузию или ЧКВ следует проводить при наличии клинических или ЭКГ-признаков продолжающейся ишемии даже в случае, если, по словам пациента, прошло более 12 часов (время появления симптомов обычно не ясно). В настоящее время отсутствует четкое мнение о том, является ли проведение ЧКВ необходимым для больных, у которых со времени появления симптомов прошло более 12 часов (при отсутствии клинических и ЭКГ-признаков продолжающейся ишемии). Согласно данным рандомизированного исследования с участием 347 пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST без постоянных проявлений, при проведении ЧКВ в период между 12–48 часами от начала появления симптоматики отмечалось существенное восстановление миокарда, что давало возможность со временем провести инвазивное лечение. Однако клинические результаты остались прежними. В исследовании OAT, в котором принимали участие 2 166 пациентов с окклюзией сосуда, обусловившей

инфаркт, в течение 3–28 календарных дней после начала проявления симптоматики, ЧКВ не повлияло на исход лечения, даже в подгруппе пациентов (331 человек), которым оно проводилось в течение первых 24–72 часов после начала ОИМ, поэтому, имея ограниченные данные, невозможно сформулировать четкие рекомендации.

**Рекомендации**

Реперфузионная терапия показана всем пациентам с болью за грудиной на протяжении до 12 часов с элевацией сегмента ST или новой блокадой левой ножки пучка Гиса (класс I, уровень доказательности A).

Реперфузионная терапия показана при наличии клинических или ЭКГ-признаков продолжающейся ишемии (даже в случае, если, по словам пациента, симптомы ишемии проявились более 12 часов назад) (класс IIa, уровень доказательности C).

Реперфузия с помощью ЧКВ показана пациентам в стабильном состоянии, у которых симптомы отмечаются более 12–24 часов (класс IIb, уровень доказательности B).

ЧКВ проводится при полностью окклюзированной артерии, которая вызвала инфаркт через 24 часа после начала проявления симптомов у пациентов в стабильном состоянии без признаков ишемии (класс III, уровень доказательности B).

**Чрескожное коронарное вмешательство**

Различают несколько видов ЧКВ у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST:

1. Первичное.
2. Комбинированное с медикаментозной реперфузией (облегченное).
3. Неотложное – проводится после неудачной медикаментозной реперфузии.

*Первичное ЧКВ.* Это ангиопластика или стентирование, которые проводят без предшествующей фибринолитической терапии. Данная манипуляция является методом выбора, особенно если проводится профессиональной командой, в которую входят интервенционные кардиологи и опытный медперсонал. Это означает, что первичное ЧКВ может проводиться пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST в госпиталях, где учреждена специальная программа по интервенционной кардиологии (24 часа/7 дней). В центрах с большим количеством проведенных ЧКВ уровень смертности значительно ниже. Первичное ЧКВ – это эффективная манипуляция для поддержания коронарной артерии в открытом состоянии и для устранения риска развития кровотечения. В нескольких рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность первичного ЧКВ и внутригоспитальной фибринолитической терапии. Согласно полученным данным, ЧКВ способствовало более эффективному восстановлению просвета, уменьшению количества случаев повторной окклюзии, улучшению функции левого желудочка и улучшению исхода заболевания. Стандартное стентирование у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST снижает необходимость проведения целенаправленной реваскуляризации, однако уровень смертности и частота случаев развития повторного инфаркта не уменьшается

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

по сравнению с ангиопластикой. Данные некоторых рандомизированных исследований (со средним сроком наблюдения) показали, что установка драг-элютинг стентов уменьшает риск повторного вмешательства по сравнению с непокрытыми стентами (без значительного влияния на риск развития тромбоза в стенте, повторного ОИМ и смерти). Однако требуются дополнительные данные о безопасности и эффективности этого вида стентов для пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST.

Данные большинства рандомизированных исследований и регистров показали, что длительная отсрочка проведения первичного ЧКВ связана с ухудшением клинического исхода. Существует несколько периодов отсрочки:

- время от начала появления симптомов до первого медицинского контакта;
- время от первого медицинского контакта до прибытия в операционную;
- время от первого медицинского контакта до введения проводника;
- время от первого медицинского контакта до раздувания баллона.

Время отсрочки ЧКВ – это теоретическая разница периодов от первого медицинского контакта до раздувания баллона и от первого медицинского контакта до начала фибринолитической терапии («от двери до баллона» минус «от двери до иглы»). Время отсрочки, которое снижает эффективность проведенной ЧКВ, не раз являлось предметом дебатов и исследований. В связи с тем, что специальных исследований относительно этой проблемы не проводили, следует с осторожностью интерпретировать полученные результаты. Согласно расчетам, время отсрочки проведения ЧКВ, которое может снизить преимущество проведения механического вмешательства, варьирует от 60 до 110 минут в зависимости от используемого фибринолитического препарата. Согласно данным других исследований, время отсрочки можно продлить до 120 минут. У 192 509 пациентов, которые входили в регистры NRM1 2-4, при проведении двух методов реперфузии время отсрочки составило 114 минут (уровень смертности в этих двух группах был одинаковым). Также в этом исследовании было определено, что данный показатель зависит от возраста, длительности проявления симптомов, локализации очага инфаркта. У пациентов в возрасте < 65 лет с ОИМ передней стенки время отсрочки составляло < 1 часа при длительности проявления симптомов < 2 часов и до 3 часов у пациентов старше 65 лет при длительности проявления симптомов > 2 часов. Хотя эти результаты были получены при анализе данных регистров и иногда время отсрочки было указано неточно, ученые настаивают на индивидуальном подходе к каждому пациенту для проведения оптимальной реперфузии, если ЧКВ невозможно провести в более короткие сроки. Принимая во внимание результаты указанных выше исследований, можно сделать вывод, что первичное ЧКВ (баллонную дилатацию) следует проводить в течение 2 часов от первого медицинского контакта. У пациентов, которые рано поступили в больницу с обширным поражением миокарда, время отсрочки должно быть короче. Хотя и не проводились специальные исследования, время

отсрочки для таких пациентов должно составлять не более 90 минут после первого медицинского контакта.

У пациентов с противопоказаниями к проведению фибринолитической терапии уровень смертности гораздо выше, чем у тех, которым оно проводится. Для таких пациентов возможно проведение первичного ЧКВ, которое является методом выбора для больных, находящихся в шоковом состоянии. В остром состоянии можно устранять только те повреждения, которые вызвали данное состояние (кроме пациентов с кардиогенным шоком). Полная реваскуляризация других сосудов должна проводиться в более поздний срок в зависимости от объема оставшейся ишемии.

**Рекомендации**

Первичное ЧКВ – оптимальный метод лечения, если проводится после первого медицинского контакта опытными специалистами (класс I, уровень доказательности A).

Время от первого медицинского контакта до проведения баллонной инфляции (раздувания баллона) должно составлять не более 2 часов в любом случае и 90 минут при большом очаге инфаркта и низком уровне риска кровотечения (класс I, уровень доказательности B).

Первичное ЧКВ показано пациентам в шоковом состоянии и при наличии противопоказаний для проведения фибринолитической терапии (класс I, уровень доказательности B).

*Облегченное ЧКВ.* Это манипуляция, при которой перед ЧКВ проводят медикаментозную реперфузию для увеличения времени отсрочки. Для данного метода лечения используют полную или половинную дозу ингибиторов G<sub>P</sub> IIb/IIIa. Вероятности значительного клинического эффекта нет ни у одного препарата. Несмотря на то что степень открытия просвета сосуда до проведения ЧКВ была высокой, отмечалось значительное увеличение случаев кровотечения и отсутствовало уменьшение уровня смертности. Степень открытия просвета сосуда до проведения ЧКВ при использовании абиксимаба или высоких доз тирофибана была аналогичной степени открытия при использовании плацебо. Согласно данным различных исследований, проводить облегченное ЧКВ не рекомендуется.

*Неотложное ЧКВ.* Проводят, если коронарная артерия остается окклюзированной даже после фибринолитической терапии. Неинвазивное определение неудавшегося фибринолиза остается спорным вопросом, однако считается, что его можно определить с помощью ЭКГ. Подъем сегмента ST в течение 60-90 минут после начала проведения фибринолитической терапии является показателем несостоятельности данного метода лечения. Неотложное ЧКВ является допустимой и безопасной манипуляцией. Согласно данным рандомизированного исследования, в котором принимали участие 427 пациентов, уровень выживаемости через 6 месяцев после неудавшейся фибринолитической терапии у пациентов, которым было проведено ЧКВ, был выше по сравнению с теми, у кого повторно был введен фибринолитический препарат или назначено консервативное лечение. В результате последнего метаанализа показано, что при проведении неотложного ЧКВ значительно снижается

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

частота случаев развития сердечной недостаточности, повторного инфаркта, также снижается уровень общей смертности, однако повышается риск развития инсульта и кровотечений. Неотложное ЧКВ проводят при подозрении на несостоявшийся фибринолиз, основываясь на клинических признаках, незначительном снижении сегмента ST, при подозрении на наличие обширного ОИМ и возможности проведения данной процедуры через 12 часов после возникновения симптомов.

**Рекомендации**

Неотложное ЧКВ проводится у пациентов с большим очагом ОИМ в течение 12 часов от начала проявления симптомов после неудачного фибринолиза (класс IIa, уровень доказательности A).

*Дополнительное лечение.* Всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST следует назначать аспирин как можно раньше. Существует несколько противопоказаний к использованию данного препарата. Аспирин не следует назначать пациентам с гиперчувствительностью, нарушением свертываемости крови или острыми заболеваниями печени, при желудочно-кишечном кровотечении. Данный препарат может вызвать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой. Аспирин следует назначать в начальной дозе 150-325 мг перорально (не следует назначать таблетки с энтеросолюбильной оболочкой из-за позднего всасывания). При отсутствии возможности перорального приема препараты вводятся внутривенно в дозе 250-500 мг, однако пока не существует достоверных данных о преимуществе этой стратегии. Более низкую дозу (75-160 мг) назначают перорально ежедневно пожизненно.

Прием НПВП (не аспирин) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 увеличивает риск смерти, развития повторного инфаркта, разрыва сердца и других осложнений у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST. Следует прекратить введение данных препаратов пациентам с элевацией сегмента ST.

Хотя применение клопидогреля у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST после первичного ЧКВ достаточно не исследовано, его используют дополнительно одновременно с аспирином у больных при проведении ЧКВ. Основываясь на эти данные, следует назначать клопидогрель всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводится ЧКВ, как можно раньше, начиная с дозы 300 мг. При назначении дозы 600 мг достигается более быстрое и более сильное ингибирование агрегации тромбоцитов. Далее ежедневная доза составляет 75 мг.

Ингибиторы GP IIb/IIIa блокируют на последнем этапе агрегацию тромбоцитов. В большинстве исследований роль ингибитора GP IIb/IIIa играет абсиксимаб, в отличие от тирофибана и эптифибатиды. В нескольких рандомизированных исследованиях оценивали эффективность внутривенного введения абсиксимаба в дополнение к аспирину и гепарину. Анализ данных этих исследований показал, что назначение абсиксимаба снизило уровень смертности в течение первых 30 дней на 32% без повышения риска развития геморрагического инсульта и массивных кровотечений. Абсиксимаб значительно не влияет на степень открытия просвета сосуда, который вызвал инфаркт. Не существует разницы в эффективности абсиксимаба

при введении его непосредственно перед ЧКВ или в манипуляционной. Препарат вводят внутривенно, 0,25 мг/кг болюсно и 0,125 мкг/кг/мин струйно (максимум 10 мкг/мин в течение 12 часов). Однако остается не выясненным вопрос, обладает ли абсиксимаб дополнительными преимуществами для пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которые принимают клопидогрель перед проведением ЧКВ. В исследовании Op-TIME 2 (n = 984) догоспитальное болюсное введение тирофибана одновременно с аспирином, клопидогрелем (600 мг) и гепарином уменьшало подъем сегмента ST, но не увеличивало степень открытия просвета сосуда, который вызвал инфаркт, по сравнению с плацебо.

Гепарин является стандартным антикоагулянтом при проведении ЧКВ. Отсутствие рандомизированных исследований эффективности гепарина vs плацебо во время проведения ЧКВ у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST связано с твердым убеждением в необходимости антикоагулянтной терапии при ЧКВ. Гепарин вводится внутривенно болюсно в начальной дозе 100 ед./кг (при назначении ингибиторов GP IIb/IIIa – 60 ед./кг). Данную процедуру рекомендуется проводить под контролем активированного времени свертывания: следует назначать гепарин в дозе, которая бы поддерживала этот показатель на уровне 250-350 с (200-250 с при одновременном назначении антагонистов GP IIb/IIIa).

К сожалению, существуют ограниченные данные использования низкомолекулярного гепарина у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST при проведении ЧКВ. Поэтому вероятность его использования в этом случае очень мала.

Бивалирудин – прямой ингибитор тромбина – используется как дополнительный антитромбоцитарный препарат при ЧКВ. В исследовании HORIZONS-AMI 3 602 пациентам перед проведением ЧКВ предлагался прием бивалирудина с предварительным приемом ингибиторов GP IIb/IIIa или гепарина (или эноксапарина) и ингибиторов GP IIb/IIIa. Первичный анализ показал, что при приеме бивалирудина частота развития массивных кровотечений в течение первых 30 дней снизилась на 40% (p < 0,001). Уровень смертности в течение первых 30 дней был на 1% ниже (p < 0,0047), но тромбоз в стенке возникал чаще (p < 0,001). Бивалирудин назначают внутривенно болюсно по 0,75 мг/кг, затем струйно по 1,75 мг/кг/ч (без контроля активированного времени свертывания), введение препарата заканчивают вместе с окончанием процедуры.

Фондапаринукс – ингибитор фактора Ха – сравнивали с гепарином и плацебо у 12 092 пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводили ЧКВ, медикаментозную реперфузию или вообще не проводили реперфузионную терапию. В группе пациентов, которым проводили ЧКВ, уровень смертности и частота случаев развития повторного инфаркта в течение первых 30 дней увеличились на 1%. Эти данные, а также данные о возникновении катетер-тромбоза не позволяют рекомендовать использование только фондапаринукса у пациентов, которым проводится первичное ЧКВ.

Дополнительные приспособления используются с целью профилактики дистальной эмболии, их применение изучалось в нескольких рандомизированных

исследованиях. Метаанализ данных этих трайлов показал неравнозначные результаты – отсутствие клинического преимущества, несмотря на низкий уровень развития дистальной эмболии (согласно данным ангиографии). В последнем рандомизированном исследовании, в котором участвовал 1 071 пациент, вследствие аспирации тромба перед проведением ЧКВ улучшалась реперфузия ткани (степень кровенаполнения миокарда) и увеличивалась выживаемость в течение 1 года по сравнению с результатами проведения стандартного ЧКВ.

#### Дополнительное лечение при ЧКВ

##### Антитромбоцитарные препараты

Аспирин (класс I, уровень доказательности В).

Клопидогрель в насыщающей дозе (класс I, уровень доказательности С).

Другие НПВП или селективные ингибиторы ЦОГ-2 (класс III, уровень доказательности В).

##### Антагонисты GP IIb/IIIa

Абсиксимаб (класс IIa, уровень доказательности А).

Тирофибан (класс IIb, уровень доказательности В).

Эптифибатид (класс II, уровень доказательности С).

##### Антитромбиновые препараты

Гепарин (класс I, уровень доказательности С).

Бивалирудин (класс IIa, уровень доказательности В).

Фондапаринукс (класс III, уровень доказательности В).

Аспирация тромба (класс IIb, уровень доказательности В).

#### Дозировки препаратов при проведении ЧКВ

Аспирин в дозе 150-325 мг перорально или внутривенно по 250-500 мг, если пероральный прием противопоказан.

Клопидогрель – минимальная доза насыщения составляет 300 мг, наиболее оптимальная – 600 мг.

Абсиксимаб: внутривенно болюсно в дозе 0,25 мг/кг, затем по 0,125 мкг/кг/мин инфузионно (максимально – 10 мкг/мин в течение 12 часов).

Гепарин – начальный внутривенный болюс в дозе 100 ед./кг (60 ед./кг, если пациенты получают ингибиторы GP IIb/IIIa), если при ЧКВ осуществляется контроль активированного времени свертывания крови, гепарин назначается в оптимальной дозировке, чтобы поддерживать показатель на уровне 250-350 с (200-250 с, если совместно с ингибиторами GP IIb/IIIa). Инфузия должна быть остановлена по окончании ЧКВ.

Бивалирудин – внутривенно болюсно в дозе 0,75 мг/кг с последующей инфузией в дозе 1,75 мг/кг/ч, не титруя дозу в зависимости от активированного времени свертывания крови и другим препаратам до окончания процедуры ЧКВ.

#### Фибринолиз

**Вероятность положительного эффекта.** Преимущества фибринолитической терапии хорошо исследованы. На 1 тыс. пациентов, которым проводится лечение, предотвращено развитие более 30 ранних смертей. На 1 тыс. пациентов, которым лечение проводится

в течение первых 7-12 часов от начала заболевания, предотвращено 20 ранних смертей. Самое главное преимущество данного метода отмечается среди пациентов с высоким риском смерти. В подгруппе пациентов (3 300 человек) в возрасте старше 75 лет после 12 часов от начала заболевания с ОИМ с элевацией сегмента ST или с блокадой ножек пучка Гиса уровень смертности значительно снизился при проведении фибринолиза.

**Время лечения.** При анализе данных исследований (в которых принимали участие более 6 тыс. пациентов) по проведению догоспитального и внутригоспитального фибринолиза было обнаружено значительное снижение уровня ранней смертности при догоспитальном тромболизисе (17%). При проведении метаанализа данных 22 исследований было обнаружено, что более значительное снижение уровня смертности отмечалось среди пациентов, которым фибринолиз проводился в течение двух часов от начала заболевания. Полученные данные указывают на необходимость проведения догоспитального фибринолиза (в случаях, если есть показания к проведению реперфузионной терапии). Данные последних анализов результатов исследований и регистров показали пользу этого метода лечения. В большинстве данных трайлов результаты после фибринолиза были аналогичны результатам первичного ЧКВ. К сожалению, рандомизированные исследования по сравнению результатов раннего фибринолиза и первичного ЧКВ с достаточным количеством пациентов на данный момент не проводились.

**Осложнения при фибринолизе.** Фибринолитическая терапия связана с увеличением количества случаев инсультов (с высокой степенью риска развития в первый день после лечения). Ранние инсульты возникают в связи с внутричерепными кровотечениями, поздние – вследствие эмболии. Факторами риска развития внутричерепных кровотечений являются пожилой возраст, избыточная масса тела, женский пол, предыдущие заболевания сосудов головного мозга, систолическая или диастолическая гипертензия. Согласно данным последних исследований, они возникали в 0,9-1% случаев. Массивные неврочерепные кровотечения (которые могут потребовать переливания крови или являются жизнеугрожающими) возникали в 4-13% случаев. Наиболее частыми источниками кровотечения являются места, где проводилась манипуляция. Независимыми факторами риска развития таких кровотечений являются пожилой возраст, женский пол и вес.

При введении стрептокиназы может отмечаться развитие гипотензии. Развитие острых аллергических реакций встречается реже. Стандартное назначение гидрокортизона не показано. При возникновении гипотензии следует временно прекратить введение препарата, уложить пациента с приподнятыми ногами. В некоторых случаях требуется введение атропина или увеличение внутрисосудистого объема. Не следует повторно вводить стрептокиназу из-за появления антител, которые могут повлиять на ее активность и на развитие аллергических реакций.

**Сравнение фибринолитических препаратов.** Согласно данным исследования GUSTO, введение фибринспецифического препарата – тканевого активатора плазминогена (альтеплаза) – с одновременным внутривенным введением гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

(АЧТВ) снизило уровень смертей на 10 случаев на 1 тыс. пациентов по сравнению со стрептокиназой. Однако увеличилось количество инсультов. При оценке клинического преимущества применения тканевого активатора плазминогена следует учитывать, что среди данной группы пациентов с инсультом выжил только один больной с резидуальным неврологическим дефицитом. Исследовалось несколько видов тканевого активатора плазминогена. Двойное болюсное введение ретеплазы не демонстрирует каких-либо преимуществ перед альтеплазой кроме простоты введения. При однократном болюсном введении тенектеплазы (с учетом веса пациента) уровень смертности в течение первых 30 дней был аналогичен данному показателю при введении альтеплазы, однако частота случаев невнутричерепных кровотечений и случаев необходимости переливания крови была ниже. На догоспитальном этапе лучше использовать болюсное введение данных препаратов.

**Клиническое применение.** Если существуют необходимые компоненты, профессиональная команда, которая способна принять решение и оценить данные ЭКГ, следует проводить догоспитальный фибринолиз, так как фибринолитическая терапия является наиболее благоприятным методом лечения. Задачей команды является начало фибринолиза в течение 30 минут после приезда скорой помощи или прибытия пациентов в госпиталь («от двери до иглы»).

**Противопоказания к проведению фибринолитической терапии.** Существуют абсолютные и относительные противопоказания к проведению фибринолитической терапии. Диабет (в частности, диабетическая ретинопатия) и успешные реанимационные мероприятия не являются противопоказаниями к проведению фибринолиза. Фибринолиз не следует проводить пациентам, которые не реагируют на реанимационные мероприятия.

**Повторное введение фибринолитического препарата.** Если существует вероятность стойкой окклюзии, повторной окклюзии, повторного ОИМ с элевацией сегмента ST, следует незамедлительно транспортировать пациента в госпиталь с возможностями проведения ЧКВ. При невозможности проведения «неотложного» ЧКВ, следует провести второе введение неиммунногенного фибринолитического препарата (если очаг инфаркта большой, а риск кровотечения невысок) (хотя, согласно результатам исследования REACT, разница в клинических результатах после повторного введения фибринолитика и проведения консервативного лечения была незначительной).

**Ангиография после фибринолиза.** Если фибринолиз проведен успешно (снижение сегмента ST на 50% в течение 60-90 минут, типичная реперфузионная аритмия, исчезновение боли за грудиной) и нет противопоказаний, рекомендуется ангиография. Согласно данным исследования CARESS, выполнение ангиографии только у пациентов после неудачного фибринолиза ухудшало клинические результаты по сравнению со стратегией проведения ангиографии у всех пациентов. Ангиографию рекомендуется проводить через 3-24 часа после успешного фибринолиза, с одной стороны, для того чтобы избежать необходимости проведения раннего ЧКВ во время протромботического периода, с другой – чтобы снизить риск развития повторной окклюзии.

### Противопоказания к проведению фибринолитической терапии

#### Абсолютные противопоказания

Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения.

Ишемический инсульт (за последние 6 месяцев).

Травма или опухоль ЦНС.

Большие травмы, большие хирургические вмешательства (за последние 3 недели).

Желудочно-кишечное кровотечение за последний месяц.

Кровотечения.

Расслоение аорты.

Некомпрессионные пункции (биопсия печени, люмбальная пункция).

#### Относительные противопоказания

Транзиторная ишемическая атака за последние 6 месяцев.

Пероральная антикоагулянтная терапия.

Беременность или 1 неделя после родов.

Рефрактерная гипертония (САД > 180 мм рт. ст., ДАД 110 мм рт. ст.).

Обострение заболевания печени.

Инфекционный эндокардит.

Пептическая язва в фазе обострения.

Рефрактерная реанимация.

**Дополнительное назначение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов.** Убедительная эффективность аспирина была продемонстрирована при проведении исследования ISIS-2, в котором преимущества аспирина и стрептокиназы дополняли друг друга. Начальная доза аспирина должна составлять 150-325 мг в жевательной форме (без энтеросолюбильного покрытия) вследствие позднего времени действия, а далее ежедневно в дозировке 75-100 мг. Если невозможен пероральный прием, рекомендуется внутривенное введение (250-500 мг). В исследовании CLARITY пациентам в возрасте менее 75 лет после проведения стандартного фибринолиза выборочно назначался клопидогрель в начальной дозе 300 мг с последующим снижением до 75 мг ежедневно и плацебо одновременно с аспирином, включая день проведения ангиографии (максимум на 8 дней, среднее время госпитализации составляло 3 дня). В течение первых 30 дней в группе пациентов, которые принимали клопидогрель и аспирин, уровень сердечно-сосудистой смертности, частота случаев повторного ОИМ и повторной ишемии снизились. Необходимость в проведении срочной реваскуляризации снизилась на 20%. Частота случаев внутричерепных и невнутричерепных кровотечений была одинаковой в двух группах. В исследовании COMMIT, в котором принимали участие 45 852 пациента из Китая разного возраста (менее 1 тыс. пациентов в возрасте более 75 лет) с подозрением на развитие ОИМ (93% с элевацией сегмента ST), сравнивали действие плацебо, аспирина и комбинации аспирина и клопидогреля (75 мг). При приеме клопидогреля значительно снизился уровень общей смертности, частота случаев повторного инфаркта и инсульта (на 1 тыс. пациентов

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

приходилось на 9 смертельных случаев меньше) при курсе лечения в течение двух недель, что свидетельствует о возможности назначения клопидогреля в острой фазе.

Комбинированное использование половинной дозы фибринолитического препарата и полной дозы абсиксимаба не снижает уровень смертности, но повышает риск развития массивных кровотечений, особенно у лиц пожилого возраста, по сравнению с проведением полноценной фибринолитической терапии.

Гепарин назначается во время и после проведения фибринолиза, особенно при введении альтеплазы. Гепарин не улучшает лизис тромба, но степень открытия коронарной артерии при внутривенном введении гепарина после проведенной фибринолитической терапии увеличивается. Разница в степени открытия коронарной артерии при подкожном или внутривенном введении гепарина вместе со стрептокиназой не отмечалась. Назначение внутривенного введения гепарина до выписки пациента из госпиталя не предотвращает повторную окклюзию сосуда, несмотря на успешное проведение фибринолиза согласно данным ангиографии. Введение гепарина после фибринолитической терапии прекращается через 24-48 часов. При внутривенном введении гепарина обязателен контроль АЧТВ. Значение АЧТВ > 70 увеличивает риск смерти, развития кровотечений и повторного инфаркта. Назначение гепарина в соответствии с весом больного снижает риск развития невнутричерепных кровотечений.

Согласно данным исследования ASSENT-3 (n = 6095), введение стандартной дозы эноксапарина (низкомолекулярный гепарин) вместе с теноктеплазой в течение 7 дней снижало риск развития повторного инфаркта и повторной ишемии по сравнению с введением гепарина. Однако, согласно результатам исследования ASSENT-3 PLUS (n = 1639), введение эноксапарина на догоспитальном этапе увеличило частоту внутричерепных кровотечений у пациентов пожилого возраста. В большом исследовании ExTRACT (n = 20506) пациентам старше 75 лет и пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) была назначена более низкая доза эноксапарина. Это снизило риск смерти и частоту случаев повторного инфаркта в течение первых 30 дней (по сравнению с назначением гепарина в соответствии с весом больного), однако возрос риск развития массивных кровотечений. Более высокими клиническими преимуществами обладает эноксапарин. Эффект был очевиден, несмотря на тип фибринолитического препарата и возраст пациента.

Согласно данным большого исследования OASIS-6, назначение низких доз фондапаринукса – синтетического непрямого ингибитора фактора Ха – снижало частоту случаев смерти, развития повторного инфаркта у 5 436 пациентов, которым проводили фибринолитическую терапию. В подгруппе пациентов (n = 1021), которым одновременно был назначен гепарин, уровень смертности, частота случаев развития повторного инфаркта и массивных кровотечений не изменились.

Согласно данным большого исследования с использованием стрептокиназы при назначении бива-

лирудина (прямого антитромбина), в течение 48 часов уровень смертности на протяжении первых 30 дней не снизился, однако уменьшилась частота случаев развития повторного инфаркта. Также незначительно увеличилась частота развития кровотечений. На данный момент исследований с использованием бивалирудина и фибрин-специфических препаратов не проводилось. Не рекомендуется использовать прямые ингибиторы тромбина как дополнение к фибринолизу.

#### Рекомендации по проведению фибринолитической терапии

Фибринолитическую терапию проводят при отсутствии противопоказаний и при невозможности проведения первичного ЧКВ в рекомендуемое время (класс I, уровень доказательности A).

Должен быть введен специфический фибринолитический препарат (класс I, уровень доказательности A).

Фибринолитическую терапию следует проводить на догоспитальном этапе (класс IIa, уровень доказательности A).

#### Антитромбоцитарная дополнительная терапия

Пероральный прием аспирина (растворимый, в таблетках или в защитной оболочке), внутривенное введение аспирина (класс I, уровень доказательности B).

Пероральный прием клопидогреля в насыщающей дозе, если возраст пациента < 75 лет (класс I, уровень доказательности B).

Пероральный прием клопидогреля в поддерживающей дозе, если возраст пациента > 75 (класс IIa, уровень доказательности B).

#### Антитромботическая терапия на фоне введения альтеплазы, ретеплазы, теноктеплазы

Эноксапарин внутривенно болюсно, через 15 минут – подкожно; если возраст пациента > 75 лет, начинают со сниженной дозы препарата подкожно (класс I, уровень доказательности A).

Если введение эноксапарина невозможно, рекомендуется гепарин внутривенно болюсно с последующим внутривенным инфузионным его введением с коррекцией дозы (под контролем АЧТВ после трех часов) (класс I, уровень доказательности A).

#### Антитромботическая терапия на фоне стрептокиназы

Внутривенное болюсное введение фондапаринукса с последующим подкожным введением (через 24 часа) (класс IIa, уровень доказательности B) или

внутривенное болюсное введение эноксапарина с последующим (через 15 минут) подкожным введением; если возраст пациента > 75 лет, начинают с подкожного введения без внутривенного (класс IIa, уровень доказательности B) или

внутривенное болюсное введение гепарина, а затем внутривенное инфузионное его введение с коррекцией дозировки (класс IIa, уровень доказательности C).

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Дозировки препаратов при фибринолитической терапии**

Стрептокиназа – внутривенно в дозе 1,5 млн ед. в течение 30-60 минут.

Альтеплаза (t-PA) – внутривенно болюсно в дозе 15 мг; затем в дозе 0,75 мг/кг в течение 30 минут; затем по 0,5 мг/кг в течение 60 минут внутривенно. Общая доза не должна превышать 100 мг.

Ретеплаза (r-PA) – болюсно 10 U + 10 U использовать частями в течение 30 минут.

Тенектеплаза (TNK-tPA) – однократно внутривенно болюсно (< 60 кг – 30 мг; 60-70 кг – 35 мг; 70-80 кг – 40 мг; 80-90 кг – 45 мг; > 90 – 50 мг).

Аспирин – в дозе 150-325 мг перорально или по 250 мг внутривенно, если пероральный прием противопоказан.

Клопидогрель – доза насыщения 300 мг, если возраст пациента ≤ 75 лет и 75 мг, если больной старше 75 лет.

Эноксапарин назначают пациентам в возрасте < 75 лет и с уровнем креатинина ≤ 2,5 мг/мл или 221 мкмоль/л (мужчины) или ≤ 2,0 мг/мл или 177 мкмоль/л (женщины): болюсно по 30 мг; затем через 15 минут подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов до выписки из стационара, максимум 8 дней; первые две подкожные дозы не должны превышать 100 мг;

для больных старше 75 лет не применяется внутривенное болюсное введение, а подкожная доза уменьшается до 0,75 мг/кг каждые 12 часов; первые дозы не должны превышать 75 мг.

Независимо от возраста, если клиренс креатинина во время проведения лечения оказывается менее чем 30 мл/мин, режим подкожного введения должен быть изменен на каждые 24 часа.

Гепарин – начальный внутривенный болюс составляет 60 ед./кг (максимально – 4 тыс. ед.), за которым сначала следует внутривенная инфузия в дозе 12 ед./кг/ч (максимально – 1 тыс. ед./ч), затем скорость введения подбирается с тем, чтобы поддерживать АЧТВ на уровне в 1,5-2,0 раза выше контрольного (примерно 50-70 с) каждые 3, 6, 12 и 24 часа.

Фондапаринукс – начальная доза 2,5 мг 1 раз в сутки, затем подкожные инъекции по 2,5 мг при условии, что креатинин сыворотки < 3,0 мг/дл. Применение фондапаринукса в поддерживающей дозе должно быть продолжено до выписки из стационара или до 8 суток.

**Антитромботическая терапия без проведения реперфузии**

Пациентам, которые госпитализированы в течение 12 часов от начала заболевания и которым не проводилась реперфузия, а также пациентам, госпитализированным после 12 часов от начала заболевания, следует как можно раньше назначить клопидогрель, аспирин и антитромботический препарат (гепарин, эноксапарин или фондапаринукс). В исследовании OASIS-6 фондапаринукс оказался на позицию выше, чем гепарин. При проведении коронарной ангиографии больному, который принимал фондапаринукс, следует внутривенно болюсно ввести 5 тыс. ед. гепарина для предотвращения развития тромбоза катетера.

Большинству пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия, перед выпиской необходимо провести ангиографию, если нет противопоказаний.

**Рекомендации по проведению антитромботической терапии без реперфузии**

Если пациент не получал НПВП, рекомендуется пероральное применение аспирина (растворимый, в таблетках или в защитной оболочке) или внутривенно, если пероральный прием не представляется возможным (класс I, уровень доказательности A).

Клопидогрель перорально (класс I, уровень доказательности B).

**Антитромботическая терапия**

Внутривенное болюсное введение фондапаринукса с последующим подкожным введением (через 24 часа) (класс I, уровень доказательности B) или

внутривенное болюсное введение эноксапарина с последующим (через 15 минут) подкожным введением дозы; если возраст пациента > 75 лет, начинают с подкожного введения без внутривенного (класс I, уровень доказательности B) или

внутривенное болюсное введение гепарина, а затем внутривенное инфузионное его введение с коррекцией дозировки (класс I, уровень доказательности B).

**Дозировки препаратов при отсутствии реперфузионной терапии**

Аспирин – 150-325 мг перорально.

Клопидогрель – 75 мг перорально.

Эноксапарин – пациентам в возрасте до 75 лет и с уровнем креатинина ≤ 2,5 мг/мл или 221 мкмоль/л (мужчины) или ≤ 2,0 мг/мл или 177 мкмоль/л (женщины): болюсно в дозе 30 мг, затем через 15 мин подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов до выписки из стационара, максимум 8 дней; первые две подкожные дозы не должны превышать 100 мг;

для больных старше 75 лет не применяется внутривенное болюсное введение, а подкожная доза уменьшается до 0,75 мг/кг каждые 12 часов и первые дозы не должны превышать 75 мг.

Независимо от возраста, если клиренс креатинина во время проведения лечения оказывается < 30 мл/мин, режим подкожного введения должен изменяться каждые 24 часа.

Фондапаринукс – начальная доза 2,5 мг 1 раз в сутки, затем подкожные инъекции 2,5 мг при условии, что креатинин сыворотки < 3,0 мг/дл. Применение фондапаринукса в поддерживающей дозе должно быть продолжено до выписки из стационара или до 8 суток.

Гепарин – начальный внутривенный болюс составляет 60 ед./кг (максимально – 4 тыс. ед.), за которым следует внутривенная инфузия в дозе 12 ед./кг/ч (максимально 1 тыс. ед./ч), затем скорость введения подбирается с тем, чтобы поддерживать АЧТВ на уровне в 1,5-2,0 раза выше контрольного (примерно 50-70 с) каждые 3, 6, 12 и 24 часа.

**Предотвращение и лечение микрососудистой окклюзии и повреждений при проведении реперфузии**

Феномен «отсутствия кровотока» у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST связан с неадекватной реперфузией миокарда после успешного «открытия» сосуда, вызвавшего инфаркт.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

В зависимости от техники, используемой при проведении реперфузионной терапии, у 10-40% пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST возможно возникновение этого феномена.

«Отсутствие кровотока» может быть результатом эмболии атероматозными осколками нижерасположенных сосудов, иногда возникает вследствие повреждения во время реперфузии, микрососудистого повреждения, дисфункции эндотелия, воспаления и отека миокарда.

«Отсутствие кровотока» может вызвать ишемию миокарда, тяжелую аритмию и ухудшения гемодинамики. Это состояние связано с возможностью возникновения осложнений. Устранение данного феномена благоприятно влияет на ремоделирование левого желудочка, даже если значительного улучшения в сократительной способности миокарда не отмечается.

Для диагностического определения «отсутствия кровотока» после проведенного ЧКВ проводится ангиография – определяется уровень тока в сосуде, вызвавшем инфаркт, и кровенаполнение миокарда. Также проводится измерение скорости коронарного кровотока с помощью доплер-ЭхоКГ (резкое снижение скорости диастолического кровотока). К неинвазивным методикам относятся проведение анализа снижения сегмента ST, контрастная ЭхоКГ, однофотонная эмиссионная томография, позитронная эмиссионная томография, контрастное МРТ. Диагноз «отсутствия кровотока» устанавливается при значении тока < 3 после проведенного тромболитика при ОИМ, если после проведения тромболитика уровень кровенаполнения миокарда 0 или 1 или если снижение сегмента ST составляет < 70% в течение 4 часов.

Введение вазодилататоров (аденозин, верапамил, никорандил, папаверин и нитропруссид) в коронарную

артерию при проведении первичного ЧКВ улучшает кровоток в артерии, которая вызвала инфаркт, и улучшает перфузию миокарда, уменьшает размер инфаркта, однако данные больших рандомизированных исследований отсутствуют. Внутривенное введение высоких доз аденозина также уменьшало размер инфаркта, однако клинический исход значительно не улучшался.

Введение абсиксимаба – антагониста рецепторов GP IIb/IIIa – улучшает перфузию тканей. Также рекомендуется как часть антитромботической терапии при проведении первичного ЧКВ.

**Аортокоронарное шунтирование**

Количество пациентов, которым требуется проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ) в острой фазе, ограничено. АКШ проводится больным после неудачного ЧКВ, коронарной окклюзии, при наличии остаточных симптомов после ЧКВ, кардиогенного шока или таких механических нарушений, как разрыв желудочка, острая недостаточность митрального клапана или дефект межжелудочковой перегородки.

Если пациенту с ОИМ с элевацией сегмента ST необходимо стентирование, но в дальнейшем ему будет проводиться хирургическая реваскуляризация, рекомендуется установка непокрытых стентов («голых») для предотвращения развития острого тромбоза в стенке. Пациентам с показаниями к АКШ (поражения большого количества сосудов) рекомендуется проведение ЧКВ на артерии, которая вызвала инфаркт, а затем в более позднем периоде – АКШ.

*Продолжение читайте в следующем номере.  
С полным текстом рекомендаций  
можно ознакомиться на сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org)*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

**Принципиально новая мышинная модель изучения диабета**

Доктор Wang et al. из Touchstone Center for Diabetes Research создали новую лабораторную мышиную модель для изучения сахарного диабета (СД), которая позволит лучше понять эту патологию и разработать новые методы лечения. Модель получила название PANIC-ATTAC (PANcreatic Islet  $\beta$ -Cell Apop-tosis Through Targeted Activation of Caspase-8). Ее принципиально новой особенностью является способность  $\beta$ -клеток к регенерации после гибели. Это позволяет более точно определять события и фармакологические интервенции, которые стимулируют данный процесс.

Исследователи индуцировали апоптоз  $\beta$ -клеток путем введения химического димеризатора трансгенным мышам и мышам группы контроля. У мышей PANIC-ATTAC, в отличие от животных, которым вводили стрептозоцин, в течение двух месяцев регрессировал СД и восстанавливались погибшие  $\beta$ -клетки. В этот период было выявлено увеличенное количество GLUT2(+)/insulin(-)-клеток,

которые представляют собой новый пул потенциальных предшественников  $\beta$ -клеток. При этом регенерацию можно усилить различными фармакологическими интервенциями, например с помощью веществ, влияющих на глюкагонподобный пептид-1 и агонисты  $\gamma$ -рецепторов и активирующих пролиферацию пероксисом.

Ученые сделали вывод, что мыши PANIC-ATTAC, являясь новой моделью индуцируемой и обратимой гибели  $\beta$ -клеток, могут использоваться во многих сферах изучения СД, включая идентификацию клеток-предшественников, изучение глюкозотоксичности и определение фармакологических интервенций.

Доктор Scherer отмечает, что пока еще не ясно, что именно приводит к регенерации  $\beta$ -клеток. Но выяснение этих механизмов может дать новые знания о СД 1-го типа.

<http://diabetes.diabetesjournals.org>

АНОНС

Министерство здравоохранения Украины  
Академия медицинских наук Украины

**Внимание!  
Даты проведения  
Конгресса  
изменились**

# II национальный конгресс "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО - УКРАИНА"

Киев, 25-27 марта 2009 г.

Дом кино (ул. Саксаганского,6)

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ  
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Генеральный спонсор



Научные спонсоры



Организатор: Компания (Ad) Vivo  
Тел.: 8-044-499-70-11, e-mail: o.lubchenko@advivo.net



# Квадроприл®

## спираприл

**Максимальная защита почек при артериальной гипертензии и сахарном диабете**

-  Сбалансированный двойной путь выведения – печень/почки<sup>1</sup>
-  Отсутствие кумуляции при почечной недостаточности<sup>2</sup>
-  Уменьшение протеинурии у пациентов с АГ и диабетической нефропатией<sup>3, 4</sup>
-  Замедление прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХПН и артериальной гипертензией<sup>5</sup>



Р.С. МЗ Украины № UA/2243/01/01 от 09.12.2004 г.

1. Leonetti G., Cuspidi C. *Drugs*, 1995, 49 (4): 516–535
2. Meredith P.A. et al. *Blood Press*, 1994, 3 (Suppl. 2): 14–19
3. Norgaard K. et al. *Blood Press*, 1993, 2: 301–308
4. Haas M. et al. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, Sept. 40 (3): 458–463
5. Petersen L.G. et al. *Clin. Nephrol.*, 2001, May; 55 (5): 375–383

PLIVA  cardio

# КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

## Круглосуточная эффективность

-  Эффективно контролирует артериальное давление в течение суток <sup>[1]</sup>
-  Увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией <sup>[2]</sup>
-  Однократный прием в сутки <sup>[3]</sup>



Р.С. МЗ Украины № 19A/1188/01/02 от 07.02.2006

1. Shimoyama M., Hiroshi O., Shin-ichi Taceda, et al. *Curr Ther Res*, 2001, Vol. 62 (11), P. 733–782
2. Brodenfeldt R., Kleinbloesem C., Bucher B. et al. «Nifedipine 40 qd vs 20 mg bid in chronic stable CHD». *MUNCH-MED-WOCHENSCHR.*, 139/3, 1997. P. 28–32
3. Инструкция для медичного застосування препарату Коринфар® уно 40
4. Wober W. Gikalov I., Bucher B. «Comparative Bioavailability of a new Nifedipine Extended Release Preparation Nifedipine- 40/312. 1 Siegfried and Adalat Retard. Final Report. Protocol MIM. KF. 02 Nifelong 3/1-5.



Препарат года по результатам конкурса «ПАНАЦЕЯ – 2007»

PLIVA  cardio

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:  
01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12–13  
Тел.: (044) 247-40-25, 247-40-26, 247-40-27, тел./факс: (044) 522-92-32  
E-mail: kiev@pliva.com.ua; http://www.pliva.com.ua

Л.К. Соколова, ГУ Институт эндокринологии и обмена веществ  
имени В.П. Комиссаренко АМН Украины

# Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом

**С**ахарный диабет (СД) — один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые считаются основной причиной смерти пациентов. Известно, что трое из четверых больных СД умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев (75%) — от ишемической болезни сердца [1-3]. Однако почти 70% больных СД не верят, что они относятся к группе высокого риска ССЗ.

Часто у больных СД встречается сочетание нескольких факторов риска ССЗ и это диктует необходимость определения комплексного «многофакторного» подхода к предупреждению таких заболеваний.

Несмотря на значительное возрастание риска развития ССЗ при СД, в последние годы в результате проведения крупных исследований с позиций доказательной медицины были получены новые данные, указывающие на возможность значительно снизить риск поражения сердца и сосудов, и разработаны целевые значения показателей гликемии, артериального давления (АД), уровня липидов крови, которых следует достигать при проведении терапии у лиц, страдающих СД [4].

## Модификация образа жизни

Подход к лечению должен быть максимально комплексным и базироваться также на нефармакологической терапии, что подразумевает изменение образа жизни и самоконтроль пациентов. Соблюдение принципов здорового образа жизни, в том числе повышение физической активности, а также снижение массы тела, основанное на контроле потребляемых калорий и жиров, — базис профилактики и лечения СД 2-го типа. Нефармакологическая терапия, ориентированная на изменение образа жизни, — это основа успеха любого подхода к снижению уровня глюкозы, АД и коррекции дислипидемии.

Конкретные рекомендации включают физические нагрузки в течение 30 минут не менее пяти раз в неделю, ограничение потребления калорий до 1 500 ккал в день, а также жиров до 30-35% от общей калорийности ежедневного рациона (10% из них должны составлять мононенасыщенные жирные кислоты, например оливковое масло), увеличение потребления клетчатки до 30 г в день, исключение из рациона трансизомеров жирных кислот, а также моно- и дисахаридов в жидкостях. Обязателен отказ от курения.

## Контроль гликемии

В ряде крупных эпидемиологических наблюдений было показано, что хроническая гипергликемия, являющаяся, как известно, основным проявлением СД, представляет собой самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования поражения сердца и сосудов у пациентов с СД. Была выявлена зависимость между уровнем глюкозы крови натощак и после еды, уровнем гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), с одной стороны, и ССЗ и смертностью — с другой [5]. Несмотря на наличие многочисленных эпидемиологических данных о влиянии гипергликемии на частоту макро- и микрососудистых событий, до недавнего времени отсутствовали исследования, результаты которых доказывали бы возможность снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных СД 1-го и 2-го типов путем контроля уровня гликемии. Так, в исследовании UKPDS была выявлена определенная связь между гипергликемией и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, но в то же время интенсивная сахароснижающая терапия оказывала положительное влияние, прежде всего, на микроангиопатии. Вместе с тем, степень снижения частоты ИМ находилась на уровне пограничной достоверности, а частота инсультов в условиях агрессивной тактики лечения СД 2-го типа даже недостоверно повышалась [5, 6]. Таким образом, в исследовании UKPDS показано, что путем контроля гликемии можно снизить риск развития только микрососудистых осложнений СД, то есть вопрос профилактики макроvascularной патологии остался открытым.

После того как было доказано влияние интенсивного контроля гликемии (снижение уровня  $HbA_{1c}$  до 7%) на риск развития микрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа, закономерно возник вопрос о возможности влияния более интенсивного снижения  $HbA_{1c}$  до < 6% на риск развития макро- и микрососудистых осложнений у данной категории пациентов. С этой целью были запланированы и проведены несколько крупных исследований с участием больных СД 2-го типа, в которых изучались эффекты более строгого контроля гликемии в предупреждении диабетических осложнений.

Однако в исследованиях не удалось решить ряд важных вопросов. Более того, весьмастораживающим фактом стало сообщение о досрочном окончании «гипогликемической ветви» исследования ACCORD, которое продолжалось более четырех лет и было прервано,

поскольку в группе больных, получавших интенсивную сахароснижающую терапию (средний показатель  $HbA_{1c}$  – 6,4%), отмечалось повышение смертности по сравнению со второй группой, в которой показатель  $HbA_{1c}$  составил 7,5%. Так, в группе интенсивного лечения зарегистрировано 257 смертельных случаев, в группе сравнения – 203, что соответствует трем дополнительным смертям на 1 тыс. пациенто-лет. Можно предположить, что более высокая смертность пациентов в группе интенсивного лечения связана с отрицательным влиянием какого-либо из примененных сахароснижающих препаратов или их комбинаций (например, глитазонов), с высокой частотой тяжелых гипогликемий в результате интенсивной терапии, чрезмерной агрессивностью в достижении гликемических целей или агрессивной инсулинотерапией.

Таким образом, стратегия гипогликемической терапии, применявшаяся в исследовании ACCORD, не только не ответила на вопрос, нужно ли снижать уровень  $HbA_{1c}$  до 6,5%, а наоборот, заставила задуматься, имеем ли мы право в ежедневной клинической практике использовать подход, сопряженный с таким значительным увеличением смертности пациентов с СД 2-го типа.

Именно поэтому после оглашения разочаровывающих результатов исследования ACCORD внимание эндокринологов было приковано к двум другим испытаниям – VADT и ADVANCE, которые завершились практически одновременно.

Согласно результатам исследования VADT, частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии была больше и составила 29,3 против 25,9% в группе стандартного лечения. Эта разница в частоте развития осложнений не достигла достоверности, но настораживающим явился тот факт, что в данном исследовании более жесткий и интенсивный контроль гликемии не продемонстрировал преимуществ перед стандартной терапией.

Целью исследования ADVANCE стало изучение раздельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений при СД 2-го типа. При анализе результатов в группе интенсивной сахароснижающей терапии исследования ADVANCE суммарный риск микро- и макрососудистых осложнений был достоверно ниже на 10% по сравнению с группой стандартной терапии. При этом более значительный эффект наблюдался в отношении риска развития микрососудистых осложнений: риск нефропатии снизился на 21%, макроальбинурии – на 30%. Это представляется особенно важным, если учесть, что макроальбинурия является на сегодня самым неблагоприятным признаком развития и прогрессирования почечных осложнений у пациентов с СД. В ходе пятилетнего наблюдения выявлена тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии. Что касается общей смертности, то некоторое снижение ее уровня в группе интенсивной терапии по сравнению с группой стандартной терапии отмечалось к концу пятого года наблюдения, хотя и не было статистически достоверным. Возможно, для оценки влияния исключительно гипогликемической терапии на общую и сердечно-сосудистую смертность (без учета

влияния гипотензивной, липидснижающей терапии и т. д. на эти конечные точки) срок наблюдения в 5 лет является недостаточным [8].

### Лечение дислипидемии

Дислипидемия нередко является составляющей метаболического синдрома, поэтому ее часто выявляют в момент постановки диагноза СД 2-го типа. К сожалению, дислипидемия не корректируется под влиянием гипогликемической терапии. Обычно для ее устранения требуется специфическое лечение с соблюдением диеты и принципов здорового образа жизни, а также назначение гиполипидемических препаратов. Дислипидемия при СД имеет характерные особенности и представляет собой умеренную гипертриглицеридемию, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); уровни общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сходны с таковыми у лиц, не страдающих СД, однако малые и плотные частицы ЛПНП обладают повышенной атерогенностью.

Несмотря на то что уровни общего ХС и ХС ЛПНП у больных СД 2-го типа и у лиц, не страдающих СД, схожи, эти показатели являются важными факторами для определения риска ССЗ. Результаты исследования UKPDS показали, что повышение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциируется с возрастанием частоты ССЗ на 57%. Низкий уровень ХС ЛПВП также представляет собой важный предиктор ССЗ. Согласно данным исследования UKPDS, повышение концентрации ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л ассоциируется со снижением частоты сердечно-сосудистых событий на 15% [5].

До сегодняшнего дня не было проведено каких-либо значительных исследований по вторичной профилактике в разных подгруппах больных СД. Тем не менее, данные анализа post hoc подгрупп среди более чем 18 тыс. пациентов с СД, включенных в основные испытания, убедительно свидетельствуют о том, что влияние вторичной профилактики на снижение частоты случаев ишемической болезни сердца и инсульта у больных СД сходно с таковым у лиц, не страдающих СД. Исходя из современных рекомендаций, для пациентов с установленными ССЗ рекомендован целевой уровень общего ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП – < 2,5 ммоль/л. Подобные цифры приводятся и в Национальной образовательной программе по холестерину США (NCEP III) и подтверждаются Adult Treatment Panel III. В обновленном руководстве NCEP III для больных с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относятся пациенты с СД и симптомами ССЗ, предлагается целевой уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

Статины являются препаратами первого выбора терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД [9-11]. У больных СД, страдающих ССЗ, статины следует назначать независимо от исходного уровня ХС ЛПНП, а его целевые значения должны составлять < 1,8-2,0 ммоль/л. Что касается больных СД 1-го типа с высоким риском смертности от ССЗ, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество данных доказательной медицины, необходимых для определения роли статинотерапии в первичной профилактике.

Однако ввиду высокого риска смертности от ССЗ при СД 1-го типа всем больным старше 40 лет показана терапия статинами. Решение о целесообразности назначения данной группы препаратов пациентам в возрасте 18-39 лет, страдающим СД 1-го или 2-го типа, должно приниматься с учетом других факторов риска, таких как нефропатия, плохой гликемический контроль, ретинопатия, гипертензия, гиперхолестеринемия, симптомы метаболического синдрома или данные семейного анамнеза о раннем поражении сосудов.

### Контроль АД

Артериальная гипертензия (АГ) встречается почти в три раза чаще у больных СД 2-го типа, чем у лиц, не страдающих СД, а также является распространенным заболеванием среди пациентов с СД 1-го типа. При СД 1-го типа нефропатия обычно предшествует АГ, появление которой в дальнейшем ведет к ускорению прогрессирования микро- и макроаскулярных осложнений. СД и АГ являются дополнительными факторами, способствующими развитию атеросклероза и ССЗ, при этом АГ повышает риск возникновения этих заболеваний в большей степени у больных СД, чем у пациентов с нормогликемией, что было показано, например, в исследованиях MRFIT и PROCAM.

Поскольку возрастание кардиоваскулярного риска в значительной степени связано с повышением АД, меры по его снижению у больных СД 1-го и 2-го типа должны быть особо агрессивными [12].

Общепринято, что целевой уровень АД у больных СД должен быть ниже (< 130/80 мм рт. ст.), чем у лиц без СД (< 140/90 мм рт. ст.). У больных с диабетической нефропатией терапия должна быть направлена на достижение еще более низких цифр АД (< 125/75 мм рт. ст.).

Основой лечения всех больных с АГ является соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни. Однако для адекватного контроля АД у большинства пациентов этой меры обычно недостаточно и требуется применение фармакологического лечения, а зачастую комбинации нескольких антигипертензивных препаратов.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, препаратами первого ряда при лечении АГ у больных СД являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы или диуретики [13, 14]. Больным СД старше 55 лет при наличии любого другого фактора риска ССЗ (дислипидемия, курение, микроальбуминурия, ССЗ в анамнезе) следует назначать ингибиторы АПФ (при отсутствии противопоказаний) с целью снижения риска развития кардиоваскулярной патологии, причем независимо от выраженности АГ (даже при нормальном АД). Ингибиторы АПФ или ингибиторы рецепторов ангиотензина II должны также назначаться пациентам с микро- или макроальбуминурией. Бета-блокаторы рекомендуются к применению у больных с недавно перенесенным ИМ. В большинстве случаев для достижения желаемого эффекта необходимо назначение двух антигипертензивных препаратов и более, относящихся к разным группам.

### Коррекция реологических свойств крови

Одним из эффективных направлений предупреждения ССЗ у больных СД является воздействие на реологические свойства крови с целью снижения протромботического потенциала крови. Наиболее широко назначаемым препаратом в этом плане является аспирин, применяемый с целью как первичной, так и вторичной профилактики. Согласно современным рекомендациям и при отсутствии противопоказаний (аллергия к аспирину, кровотечения, антикоагулянтная терапия, выраженные поражения печени), аспирин должен назначаться всем больным СД с признаками атеросклеротического поражения сосудов, а также в качестве первичной профилактики лицам старше 30 лет при наличии других факторов риска сердечно-сосудистой патологии (АГ, ожирение, дислипидемия, курение). Применяемая доза аспирина составляет 81-325 мг/сут, поскольку в настоящее время нет единого мнения о наиболее эффективной дозе препарата. Эффективность комбинации аспирина с другими антиагрегантными препаратами не была доказана в исследованиях [15, 16]. При непереносимости аспирина возможно назначение другого средства, воздействующего на реологические свойства крови, — клопидогреля.

### Заключение

Использование этих критериев и мультифакторного подхода в лечении пациентов, страдающих СД 2-го типа и имеющих высокий риск развития ССЗ, существенно влияет на показатели общего исхода болезни, что было показано в исследовании Steno 2. Терапия гипергликемии, АГ и дислипидемии до достижения целевых значений наряду с применением ацетилсалициловой кислоты у больных с высоким риском ССЗ и установленной микроальбуминурией привело к снижению частоты основных макроаскулярных событий более чем на 50% [17, 18].

### Литература

1. Stamler J.H., Vaccaro O., Neaton J.D. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — P. 434-444.
2. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N Engl J Med*. — 1998. — Vol. 339. — P. 229-234.
3. Herlitz J., Malmberg K., Karlson B.W. et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction // *Acta Med Scand*. — 1988. — Vol. 224. — P. 31-38.
4. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28. — № 1. — P. 88-136.
5. Turner R.C., Milns H., Neil H.A.W. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // *BMJ*. — 1998. — Vol. 316. — P. 823-828.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.
7. ACCORD. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // *N Engl J Med*. — 2008. — Vol. 358. — № 24. — P. 2544-2559.

*Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.*

# Больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: роль ингибиторов АПФ

В последние годы была сформулирована концепция выделения лиц, имеющих более высокие риски развития осложнений и неблагоприятного исхода. У таких больных, а к ним относятся лица с артериальной гипертензией (АГ) и дополнительными факторами риска, различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), поражением почек и др., особенно активно должны проводиться профилактические и терапевтические вмешательства [1-3]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что АГ может сопровождаться повышенной местной (тканевой) продукцией ангиотензина II (АП), который играет важную роль в развитии вазоконстрикции и оказывает прямое повреждающее действие на ткани [4, 5]. Соответственно, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) не только обеспечивает контроль за уровнем артериального давления (АД) при АГ за счет подавления ренин-ангиотензиновой системы, но и предупреждает патологические эффекты АП, повышающие риск развития некоторых заболеваний, в частности сердечно-сосудистых болезней и почечной недостаточности. Поэтому изучение роли тканевого АПФ в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных заболеваний получило практическое применение [4, 5]. Следует отметить, что благоприятные эффекты подавления тканевого АПФ могут быть не связаны с изменениями АД (то есть явной активации ренин-ангиотензиновой системы), поэтому эти препараты могут оказаться полезными для более широкого спектра больных, включая лиц с высоким риском осложнений.

## Ингибиторы АПФ у больных АГ, СД и нефропатией

Гипертоническая болезнь приводит к развитию нефросклероза, первым клиническим признаком которого служит появление белка (главным образом, альбумина) в моче. Протеинурия является главным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний у больных, страдающих и не страдающих СД 2-го типа, а также прогрессирующего поражения почек у больных СД 1-го типа и больных явной диабетической нефропатией [6]. Лечение иАПФ вызывает снижение протеинурии у таких больных, в отличие от других антигипертензивных средств, которые оказывают более слабый антипротеинурический эффект [1, 4].

Отсутствие антипротеинурической активности у других антигипертензивных средств, эффективно снижающих

АД, позволяет предположить, что нефропротективное действие иАПФ может быть не связано с их гипотензивным влиянием. Подтверждением этой гипотезы служат результаты крупных клинических исследований и обследования пациентов групп высокого риска, получавших антигипертензивную терапию.

Терапия рамиприлом оказывает протективное действие на сосуды и почки у больных СД, перенесших сердечно-сосудистый эпизод и имеющих, по крайней мере, еще один сердечно-сосудистый фактор риска [7]. В рамках исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 3 577 больных были рандомизированы в группы рамиприла (10 мг/сут) или плацебо. На фоне рамиприла снизился риск развития явной нефропатии на 24% ( $p = 0,027$ ), а также суммарной частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (первичная конечная точка) на 25% ( $p = 0,004$ ) с учетом коррекции на динамику систолического и диастолического АД.

## Ингибиторы АПФ как препараты выбора у больных с сердечной недостаточностью

Более двух десятилетий назад было установлено, что иАПФ снижают смертность и частоту госпитализаций у больных с сердечной недостаточностью (СН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ после ИМ [8-10]. В настоящее время иАПФ считают средствами первой линии у таких пациентов [11].

При метаанализе 32 исследований у 3 870 больных с явной СН, получавших иАПФ, и 3 235 больных контрольной группы выявлено снижение общей смертности на 23% и частоты развития застойной СН на 35%.

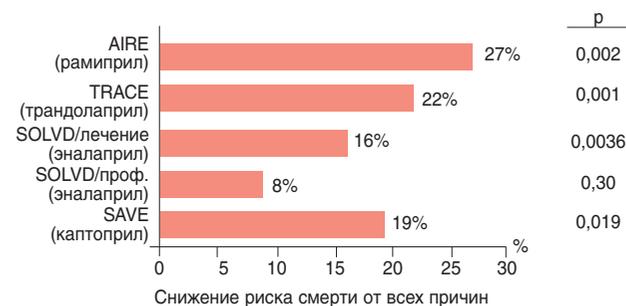


Рис. 1. Ингибирование АПФ при ИБС: длительные исследования у больных после ИМ с дисфункцией ЛЖ и СН

Эффекты лечения были сходными в различных подгруппах больных, выделенных с учетом возраста, пола, этиологии СН и функционального класса NYHA.

В исследованиях у больных с недавно перенесенным ИМ и умеренным снижением фракции выброса ЛЖ, включая AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [12], SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [13] и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [14], также выявлено достоверное снижение смертности при лечении иАПФ (рис. 1). В исследовании AIRE изучалась эффективность рамиприла у больных ИМ, осложнившимся СН [12]. У больных группы рамиприла риск смерти снизился на 27% по сравнению с таковым в группе плацебо.

В систематизированный обзор длительных рандомизированных контролируемых плацебо исследований иАПФ вошли 12 763 больных с СН или дисфункцией ЛЖ, которые получали лечение в течение в среднем 35 месяцев [15]. В трех исследованиях у больных, перенесших ИМ (SAVE, AIRE и TRACE), лечение иАПФ сопровождалось снижением смертности на 26%, частоты госпитализаций по поводу СН – на 27% и риска повторного ИМ – на 20%. При объединении результатов исследований у больных, недавно перенесших ИМ, и исследований у больных с хронической СН или дисфункцией ЛЖ при лечении иАПФ отмечено значительное снижение смертности, частоты повторного ИМ и прогрессирования СН. Благоприятные эффекты проявлялись вскоре после начала лечения и сохранялись при его продолжении. Эффективность иАПФ не зависела от возраста, пола и исходной терапии диуретиками, ацетилсалициловой кислотой и  $\beta$ -адреноблокаторами.

### Эффекты иАПФ у больных стабильной ИБС

Ишемическая болезнь сердца, включая такие ее тяжелые последствия, как ИМ, СН и внезапная смерть, относится к приоритетным проблемам здравоохранения. В настоящее время превентивная стратегия предупреждения прогрессирования атеросклероза и профилактики тромбообразования в виде комплекса таких мероприятий, как модификация образа жизни, использование лекарственных препаратов и инвазивных вмешательств является основным направлением в лечении различных форм ИБС [3]. В последние годы для лечения больных ИБС наряду с применением антитромбоцитарных и липидснижающих

препаратов, а также  $\beta$ -блокаторов после ИМ все чаще назначаются иАПФ. Это связано с тем, что у больных ИБС высокая встречаемость АГ, нарушений углеводного обмена, перенесенного ранее ИМ, снижения сократительной способности миокарда, то есть клинических ситуаций, при которых имеются показания к назначению этого класса препаратов [1, 3]. В этой ситуации могут использоваться любые представители класса иАПФ для контроля АД в случае сочетания с АГ; большинство – при осложнении хронической СН или дисфункции ЛЖ [8].

С другой стороны, по мере лучшего понимания механизмов развития АГ, СН и особенно атеросклероза, появились вначале экспериментальные, а затем и клинические данные, указывающие на возможность применения иАПФ у больных стабильной стенокардией без клинических признаков СН или повышенного АД. Ранее детально рассматривались предпосылки к применению иАПФ у больных ИБС без клинических проявлений СН [4, 5]. Возникло предположение, что прямые тканевые эффекты иАПФ могут быть причиной снижения частоты развития ИМ и других коронарных проявлений. Исходя из механизмов действия, иАПФ с высокой специфичностью к тканевым АПФ выглядели потенциально предпочтительнее при использовании у больных, состояние которых не характеризуется явной (системной) активацией ренин-ангиотензиновой системы. У больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, но с сохранной левожелудочковой функцией, как правило, нет заметного повышения системного уровня гормонов этой системы, хотя встречается активация локальных систем в ответ на атеросклеротическое поражение сосудистой стенки [4, 5, 16].

Эта гипотеза была изучена в целом ряде крупномасштабных исследований по оценке клинического значения описанных выше эффектов иАПФ у больных без прямых показаний (на тот период) к применению этого класса препаратов, включая больных с высоким риском коронарных осложнений, повторного инсульта и стабильным течением ИБС (таблица). Основной расчет был сделан именно на васкулопротективные эффекты иАПФ, подтвержденные в нескольких исследованиях по изучению влияния квинаприла, периндоприла и рамиприла на состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии и даже коронарных артерий [17, 18].

Терапевтические эффекты подавления тканевого АПФ были продемонстрированы в исследовании HOPE [19].

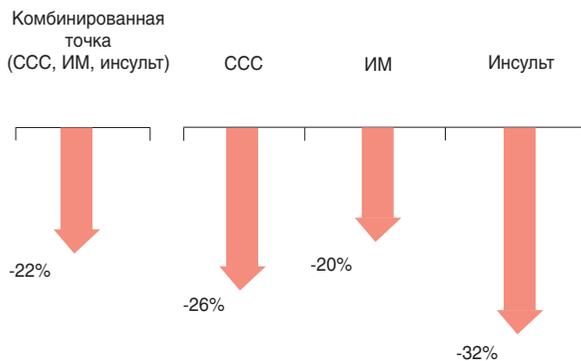


Рис. 2. Исследование HOPE: рамиприл у больных с высоким риском осложнений без СН

Примечания: по всем конечным точкам  $p < 0,001$ ; в группе рамиприла  $n = 4\ 645$ , в группе плацебо  $n = 4\ 652$ ; ССС – сердечно-сосудистая смерть.

Таблица. Ингибиторы АПФ и отдаленные исходы у больных с клиническими проявлениями атеросклероза без СН

Исследование	ИАПФ	Первичная цель	Число больных	Длительность, годы
QUIET	Квинаприл	ССС, ИМ, НС, ревазуляризация	1 775	3
HOPE	Рамиприл	ССС, ИМ, НМК	9 297	5
PEACE	Трандолаприл	ССС, ИМ, ревазуляризация	8 290	5
EUROPA	Периндоприл	смерть, ИМ, УР	12 236	4
CAMELOT	Эналаприл/амлодипин	ССС, ИМ, ревазуляризация	1 991	2
IMAGINE	Квинаприл	ИМ, ССС, НС	2 204	3
ONTARGET	Телмисартан/рамиприл	ССС, ИМ, НМК, НК	23 400	5,5

Примечания: НС – нестабильная стенокардия; НМК – нарушение мозгового кровообращения; УР – успешная реанимация.

В этом испытании с факториальным дизайном 2 x 2 был рандомизирован 9 451 больной группы высокого риска (средний возраст – 55 лет). У них имелись признаки сосудистых заболеваний или СД, а также, по крайней мере, один дополнительный фактор риска, но отсутствовали СН или снижение фракции выброса ЛЖ. Пациентам назначали иАПФ, рамиприл или плацебо. Длительность терапии составила в среднем 4,5 года, а первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в исследовании HOPE оценивали эффекты рамиприла на отдельные компоненты конечной точки, то есть риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти, а также общую смертность, развитие СН, необходимость в реваскуляризации и частоту диабетических осложнений.

Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений на 22% (рис. 2). Лечение рамиприлом привело также к снижению сердечно-сосудистой смертности на 25%, риска ИМ – на 20%, инсульта – на 31%. Риск смерти от любых причин достоверно снизился на 16%. Дополнительно в исследовании выявлено снижение риска развития СН, реваскуляризации и макро-, и микрососудистых осложнений СД. Кроме того, следует отметить снижение частоты новых случаев СД на 31%.

Значительное снижение частоты основных сердечно-сосудистых осложнений в исследовании HOPE было достигнуто на фоне умеренного снижения АД в популяции больных, получавших различные антигипертензивные препараты, и пациентов, не страдавших АГ. Систолическое АД снизилось в среднем всего на 3 мм рт. ст., диастолическое – на 2 мм рт. ст.

Умеренное снижение АД явно не может объяснить выраженный эффект лечения на риск сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, результаты лечения были сходными у больных с различными уровнями АД, зарегистрированными исходно и во время исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты рамиприла выходят за рамки гипотензивного действия и могут быть связаны с прямым тканевым действием препарата. Важно отметить, что рамиприл давал сходный эффект на суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений в различных подгруппах больных, выделенных в соответствии с протоколом. Терапия рамиприлом улучшала прогноз и у больных, получавших другие эффективные средства, включая ацетилсалициловую кислоту, β-адреноблокаторы и гипополипидемические средства.

Четкий эффект иАПФ, продемонстрированный в исследовании HOPE у пациентов, у которых обычно отсутствует активация ренин-ангиотензиновой системы, сходство результатов лечения в различных подгруппах больных и выраженность снижения риска неблагоприятных исходов (более значительное, чем можно было ожидать на основании снижения АД) свидетельствуют о том, что полученные результаты можно объяснить подавлением процессов, обусловленных тканевым АПФ и определяющих развитие атеросклероза и ишемических осложнений.

Результаты этого исследования впервые подтвердили правильность концепции назначения иАПФ больным с высоким риском развития сердечно-сосудистых

осложнений, независимо от наличия или отсутствия хронической СН [4, 5]. Возможно, это связано с антиатеросклеротическим действием, так как в SECURE (фрагмент испытания HOPE) с помощью ультразвукового исследования была продемонстрирована способность рамиприла только в дозе 10 мг замедлять прогрессирование атеросклероза сонных артерий (измерение показателя «толщина интимы-медиа сонных артерий») по сравнению с группой плацебо [20].

В исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучали влияние блокатора ангиотензиновых рецепторов телмисартана в сравнении с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Включали больных с клиническими проявлениями поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД. После рандомизации в рамках двойного слепого метода в среднем в течение 56 месяцев 8 576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8 542 больных – телмисартан в дозе 80 мг. В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация следующих событий: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и госпитализация в связи с СН.

В течение исследования события первичной конечной точки возникли у 1 412 больных группы рамиприла (16,5%) и у 1 423 – группы телмисартана (16,7%) без достоверных различий между группами. Таким образом, хотя гипотеза, которая лежала в основе этого исследования – «телмисартан будет не хуже рамиприла в профилактике осложнений у больных с высоким риском их развития» – подтвердилась, тем не менее иАПФ оказались непревзойденными в своей высокой профилактической эффективности у этой когорты больных. Ингибиторы АПФ по-прежнему остаются хорошим выбором в длительном лечении больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [22].

Таким образом, в этих и других исследованиях доказана эффективность иАПФ у больных с высоким риском развития осложнений, в том числе у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ИБС) независимо от функционального состояния ЛЖ.

## Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. – J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
2. ESC Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 4 (Suppl 2).
3. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
4. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2056-2069.
5. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (Suppl L). – P. 1-20.

*Полный список литературы, включающий 22 пункта, находится в редакции.*

*Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», 2008, Т. 16, № 21.*

## Роль липидснижающей терапии в предупреждении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом второго типа

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 2]. Повышенный риск ИБС при СД 2-го типа обусловлен, в частности, нарушением обмена липидов, что часто встречается среди данной категории пациентов. Диабетическая дислипидемия характеризуется повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В современных рекомендациях по профилактике ИБС у пациентов с СД снижение ЛПНП определяется как основная цель липидснижающей терапии, при этом статины являются препаратами первой линии при лечении диабетической дислипидемии. В этом обзоре анализируются крупные исследования эффективности применения статинов у пациентов с СД и определяется роль сочетанной (комбинированной) терапии в лечении дислипидемии у пациентов с СД.

Повышенный риск ИБС при СД 2-го типа является следствием воздействия группы факторов, включая дислипидемию. У больных с СД обычно преобладают малые, плотные и атерогенные ЛПНП-частицы. Данные, полученные при изучении населения США, позволяют сделать вывод, что более 70% пациентов с СД 2-го типа не достигают целевого уровня ЛПНП < 100 мг/дл [3]. Кроме того, более половины мужчин и более 2/3 женщин с СД имеют низкие уровни ЛПВП и более половины всех пациентов имеют повышенные уровни ТГ. Только 3% пациентов с СД 2-го типа достигают три целевых показателя обмена жиров, рекомендованные Американской ассоциацией диабета (ADA) [3]. Таким образом, крайне необходимым является улучшение контроля уровня липидов у больных высокой группы риска.

### Лечение дислипидемии у пациентов с СД 2-го типа

Снижение повышенных уровней ЛПНП является первичной целью липидснижающей терапии у пациентов с СД [4, 5]. В ранних исследованиях (4S [6], CARE [7] и LIPID [8]) впервые было показано благоприятное влияние статинов в качестве средств вторичной профилактики ИБС у пациентов с СД. Исследование HPS включало 6 тыс. больных с СД, многие из которых не имели анамнестических данных, свидетельствующих о сосудистой

патологии [9]. В данной смешанной когорте пациентов с СД лечение симвастатином в дозе 40 мг в сравнении с плацебо снижало риск основных сердечно-сосудистых событий на 22%. Среди 2 912 больных с СД, у которых симвастатин применялся с целью первичной профилактики, наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) на 33%, что доказывает эффективность терапии статинами даже у пациентов с СД без явных признаков ИБС [9]. Благоприятный эффект симвастатина в исследовании HPS распространялся на лиц, уровни ЛПНП которых были < 100 мг/дл, свидетельствуя в пользу того, что у лиц с высоким кардиоваскулярным риском терапия статинами может существенно снизить его независимо от исходного уровня ЛПНП. В исследовании CARDS впервые принимали участие исключительно больные с СД 2-го типа без ИБС. Оно было прекращено на два года раньше, чем ожидалось, когда стал очевидным существенный благоприятный эффект аторвастатина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо после среднего периода наблюдения 3,9 года. Снижение уровня ЛПНП при помощи аторвастатина уменьшало относительный риск (ОР) первого ССС на 37% у пациентов с СД, у которых, согласно современным рекомендациям, уровни ЛПНП не являются повышенными [10]. Основываясь на полученных данных, исследователи CARDS предположили, что больные с СД 2-го типа должны получать лечение по причине высокого кардиоваскулярного риска, а не уровня ЛПНП [10].

Хотя в трайлах HPS и CARDS показан существенный благоприятный эффект терапии статинами в низких и средних дозах у пациентов с СД без ИБС, в других исследованиях эффективности первичной профилактики не выявлено существенной пользы терапии статинами в отношении снижения заболеваемости ИБС у пациентов с СД и более низкой степенью риска. В липидснижающей секции исследования ALLHAT-LLT 3 638 больных с СД 2-го типа были рандомизированы в группу правастатина (доза – 40 мг) и в группу с обычным лечением. Несмотря на то что меньшее количество пациентов с СД в группе правастатина перенесли связанные с ИБС события, не отмечалось существенного эффекта лечения, вероятно, вследствие высокого уровня «самовольного» использования статинов в группе обычного лечения [11]. В исследовании ASPEN наблюдаемое снижение

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

## ОГЛЯД

риска ССС на 10% при использовании аторвастатина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо не было статистически значимым [12]. Исследование было спроектировано с целью изучения вторичной профилактики. По причине совершенствования рекомендаций по лечению во время периода обработки результатов протокол исследования был изменен. Это позволило включать в исследование пациентов без ИБС, что, вероятно, привело к недостаточной возможности обнаружить отличия в лечении. Кроме того, в этом исследовании не наблюдался благоприятный эффект лечения, так как высокий процент лиц в группе плацебо принимал статины. Предварительный субанализ исследования ASCOT-LLA показал, что в сравнении с плацебо аторвастатин в дозе 10 мг приводил к статистически не значимому снижению риска фатальных ССС и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у гипертоников с СД без анамнестических данных об ИБС на 16% [13]. Тем не менее, липидснижающая секция исследования ASCOT была остановлена

двумя годами ранее, чем планировалось, вследствие явного положительного эффекта лечения аторвастатином в сравнении с плацебо. Это означает, что имело место меньшее количество первичных ССС, чем ожидалось, при субанализе пациентов с СД, и, следовательно, невозможность обнаружить отличия в лечении. Однако не было существенной разницы в лечебном эффекте в группах больных с СД и без. Расширенный итоговый результат всех приступов ИБС показал существенное снижение риска на 23% при приеме аторвастатина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо [13].

В таких исследованиях, как LIPID, HPS и CARDS установлено благоприятное влияние низких и средних доз статинов для первичной и вторичной профилактики ИБС у пациентов с СД. Более новые исследования показали, что высокие дозы статинов более эффективно снижают кардиоваскулярный риск по сравнению с низкими дозами. В исследовании TNT изучался позитивный эффект снижения уровня ЛПНП < 100 мг/дл

Таблица 1. Применение статинов для первичной и вторичной профилактики ССС у пациентов с СД

Исследование	Препарат	Основные характеристики пациентов	Основные характеристики пациентов							Частота событий ИБС <sup>1</sup> , %		↓ ОР <sup>1</sup> , %	P
			сердечно-сосудистый анамнез	пациенты, n	возраст, годы	мужчины, %	глюкоза натощак, мг/дл	ЛПНП, мг/дл	время наблюдения, годы	↓ ЛПНП <sup>7</sup> , %	плацебо		
<b>Вторичная профилактика</b>													
4S [6]	Симвастатин 20-40 мг	ИМ или стенокардия	202	60	78	175	186	5,3	-36	45,4	22,9	-55	0,0002
4S [19]	Симвастатин 20-40 мг	ИМ или стенокардия	483	59	84	153	187	5,4	-38	37,5	23,5	-42	0,0001
CARE [7]	Правастатин 40 мг	ИМ	586	61	80	149	136	4,8	-27	20,4	17,7	-13	н/д <sup>6</sup>
LIPID [8]	Правастатин 40 мг	ИМ или госпитализация по поводу ИС	1 077	64	81	139	143	5,6	-27	23,4	19,6	-19	н/д <sup>6</sup>
HPS [9]	Симвастатин 40 мг	ИМ или другие проявления ИБС	1 981	62 <sup>2</sup>	70 <sup>2</sup>	-	124 <sup>2</sup>	4,8 <sup>2</sup>	-27	21	17,4	-17	< 0,05
ASPEN [12]	Аторвастатин 10 мг	ИМ или интервенционное вмешательство	505	63	82	-	113	4	-26	12,6	8,3	-34	н/д <sup>6</sup>
TNT [15]	Аторвастатин 80 мг	ИМ, стенокардия или реваскуляризация	1 501	63	73	154	96	4,9	-163	12,93	10,6	-19 <sup>3</sup>	н/д <sup>6</sup>
PROVE IT-TIMI 22 [16]	Аторвастатин 80 мг	ИМ или ИС в предшествующие 10 дней	978	60	72	-	101	2	-26 <sup>4</sup>	26,6 <sup>4</sup>	21,1	-25 <sup>4</sup>	0,03
<b>Первичная профилактика</b>													
ALLHAT-LLT	Правастатин 40 мг	АГ + один фактор риска ИБС или более	3 638	-	-	-	-	4,8 <sup>5</sup>	-16,7 <sup>5</sup>	-	-	-11	н/д <sup>6</sup>
HPS	Симвастатин 40 мг	Нет анамнестических данных по заболеваниям артерий	2 912	62 <sup>2</sup>	70 <sup>2</sup>	-	124 <sup>2</sup>	4,8 <sup>2</sup>	-29	6,5	3,7	-43	< 0,05
CARDS	Аторвастатин 10 мг	АГ, ретинопатия, альбуминурия или курение	2 838	62	68	179	117	3,9	-40	5,5	3,6	-36	< 0,05
ASCOT-LLA	Аторвастатин 10 мг	АГ + другие сердечно-сосудистые факторы риска	2 532	64	76	156	128	3,3	-27	3,6	3	-16	н/д <sup>6</sup>
ASPEN	Аторвастатин 10 мг	ИМ или другие проявления ИБС	1 305	60	62	-	114	4	-30	3,6	2,9	-19	н/д <sup>6</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – частота кардиоваскулярных событий означают смерть, обусловленную ИБС, + нефатальный ИМ для всех исследований, кроме 4S (сердечно-сосудистая смерть и нефатальный ИМ, реанимированные остановки сердца), ASPEN (фатальный и нефатальный ИМ), TNT (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный, не связанный с манипуляциями ИМ и реанимированные остановки сердца), PROVE IT-TIMI 22 (смерть, ИМ и ИС, требующая госпитализации), CARDS (ИМ, сердечно-сосудистая смерть, ИС и реанимированная остановка сердца);

<sup>2</sup> – изучались все пациенты с СД независимо от наличия или отсутствия кардиоваскулярной болезни;

<sup>3</sup> – в группе сравнения использовался аторвастатин (10 мг);

<sup>4</sup> – в группе сравнения использовался правастатин (40 мг);

<sup>5</sup> – среднее время последующего наблюдения и снижения уровня ЛПНП;

<sup>6</sup> – н/д – недостоверно;

<sup>7</sup> – ↓ ЛПНП в сравнении с плацебо.

с помощью аторвастатина в дозе 80 мг в сравнении с умеренным воздействием аторвастатина в дозе 10 мг для профилактики приступов у пациентов с ИБС. Интенсивное лечение аторвастатином в дозе 80 мг на 27% эффективнее снижало уровень ЛПНП, чем в дозе 10 мг [14]. Последующий анализ исследования TNT показал схожее относительное снижение риска основных сердечно-сосудистых событий в субпопуляции 1 501 пациента с СД при интенсивной терапии аторвастатином [15]. Также наблюдался позитивный эффект интенсивной терапии аторвастатином у больных с острым коронарным синдромом. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 сравнивалось интенсивное лечение данным препаратом в дозе 80 мг и умеренное лечение правастатином в дозе 40 мг с целью предупреждения ССС у пациентов, которые были госпитализированы по поводу ИМ или нестабильной стенокардии (НС) в течение предшествующих десяти дней. Последующий анализ 978 больных с СД показал, что лишь после двух лет лечения аторвастатином в высоких дозах риск острых коронарных событий снижался на 25% [16].

Несмотря на различия в популяциях пациентов и форме исследований статинов при СД 2-го типа, данные испытаний эффективности первичной и вторичной профилактики поддерживают использование данной группы препаратов у больных с СД (табл. 1). Более того, недавние метаанализы пациентов с СД показали благоприятный эффект достижения низких уровней ЛПНП с помощью статинов для предупреждения сердечно-сосудистых событий как в разрезе первичной, так и вторичной профилактики [17, 18].

Фибраты повышают уровень ЛПВП, снижают уровень ТГ и лишь незначительно — ЛПНП. При *post hoc* анализе фибратов было показано, что они уменьшают число сердечных приступов у пациентов с СД [20, 21]. В крупном рандомизированном контролируемом плацебо исследовании FIELD изучалось влияние лечения фибратами с целью предупреждения приступов ИБС у 9 795 пациентов с СД 2-го типа [22]. В целом, имело место незначительное уменьшение первичной кардиоваскулярной смертности и нефатального ИМ (11%) и существенное снижение частоты ССС в целом (11%) в значительной степени благодаря уменьшению частоты нефатальных ИМ и коронарной реваскуляризации. В исследовании FIELD непосредственно не сравнивались эффекты статинов и фибратов, при этом имела место высокая частота «самовольного» использования статинов. Тем не менее, был сделан вывод о том, что полученные данные не дают весомых аргументов, которые обосновывали бы изменение настоящих рекомендаций использовать статины как препараты первой линии при СД 2-го типа [22].

### Механизмы благоприятного влияния статинов на сердечно-сосудистый риск

Диабетическая дислипидемия характеризуется преобладанием малых, плотных ЛПНП-частиц, повышенным уровнем ТГ и продуктов метаболизма липопротеидов, низким уровнем ЛПВП. Основной механизм, при помощи которого статины предотвращают сердечно-сосудистые заболевания, это снижение уровня ЛПНП.

В исследовании NASDAC *post hoc* субанализ 200 пациентов с гиперлипидемией (ТГ  $\geq$  200 мг/дл) показал, что размеры ЛПНП-частиц увеличивались с каждой последующей дозой аторвастатина [23]. Высокие дозы более эффективно изменяли размеры частиц и их концентрацию. Кроме того, более 80% пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, достигали нормального уровня богатых триглицеридами липопротеидов [23]. В нескольких исследованиях статинов было показано незначительное увеличение уровня ЛПВП, в частности наиболее протективного ЛПВП второго субкласса [23]. Метаанализ показал, что при увеличении уровня ЛПВП на 1 мг/дл сердечно-сосудистый риск уменьшается примерно на 2-3% независимо от других факторов риска, включая ЛПНП [24]. Исходя из этого, благоприятные эффекты повышения уровня ЛПВП, снижения уровней ЛПНП и ТГ могут быть аддитивными.

Было показано, что статины обладают противовоспалительными свойствами. Согласно данным исследования REVERSAL, пациенты, достигшие наибольшего снижения ЛПНП, имели благоприятный эффект по причине замедления прогрессирования атеросклеротического процесса. Тем не менее, регрессия атеросклероза имела место лишь у больных, у которых наиболее значительно снижался уровень С-реактивного протеина (СРП), маркера воспаления [25]. Это привело авторов данного исследования к выводу, что роль снижения уровня СРП в предотвращении коронарного атеросклероза независима от таковой для ЛПНП [25]. Данные трайлов также свидетельствуют о том, что статины уменьшают уровень СРП в дозозависимом соотношении. Так, в одном небольшом клиническом исследовании с участием 186 пациентов с СД терапия аторвастатином в дозе 80 мг приводила к снижению уровня СРП на 47%, в то время как доза 10 мг — всего на 15% [26]. Таким образом, терапия статинами в высоких дозах может оказывать благоприятный эффект в отношении профилактики ИБС независимо от ее липидснижающего влияния на уровень ЛПНП.

### Влияние комбинированной липидснижающей терапии на остаточный сердечно-сосудистый риск

Несмотря на интенсивную терапию статинами, многие пациенты с СД 2-го типа имеют остаточный риск развития осложнений [15, 16]. Поэтому в группе высокого риска необходимы дополнительные подходы в плане липидснижающей терапии [16]. В рекомендациях ADA, АНА и NCEP АТР III по профилактике ИБС предполагается комбинированная терапия для лечения больных с СД, у которых уровень ТГ выше  $\geq$  200 мг/дл или ЛПВП  $<$  40 мг/дл у мужчин и  $<$  50 мг/дл у женщин. Рекомендуется добавлять ниацин или фибраты к терапии статинами с целью улучшения липидного профиля в целом и дальнейшего снижения риска ИБС [1, 2, 4, 5].

Одним из вариантов терапии для пациентов с СД 2-го типа может быть комбинация фибратов и статинов. Показано, что такой подход в целом модифицирует липидный профиль [27, 28]. Тем не менее, данные трайлов, которые показывали бы дополнительный профилактический эффект такого лечения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с терапией статинами,

ограничены. В одном исследовании удалось достичь целевых уровней ЛПВП, ТГ и ЛПНП у большинства пациентов с СД 2-го типа при помощи комбинации аторвастатина и фенофибрата [28]. В другом исследовании комбинированной терапии статинами и фибратами было показано, что в сравнении с монотерапией лечение комбинацией симвастатина и безафибрата в большей степени улучшало липидный профиль и уменьшало частоту сердечных приступов у пациентов с СД 2-го типа [27]. Цель проводимого в настоящее время большого исследования ACCORD — определение безопасности и эффективности терапии комбинацией симвастатина и фенофибрата у пациентов с СД 2-го типа. Предварительный анализ данных этого трайла свидетельствует о том, что исследуемая комбинация препаратов может быть эффективной для лечения пациентов с СД 2-го типа.

На сегодня опубликовано более 60 клинических случаев развития серьезной миопатии на фоне приема комбинации гемфиброзила и статина, в то время как при использовании фенофибрата и статина — всего лишь два подобных случая [29]. Причина, по которой гемфиброзил в комбинации со статином имеет повышенную вероятность развития миопатии по сравнению с фенофибратом, вероятно, обусловлена различиями фармакокинетических взаимодействий. Гемфиброзил влияет на почечную экскрецию липофильных статинов путем ингибирования глюкуронирования, что приводит к повышению сывороточного уровня последних и риска тяжелой миопатии [29]. Таким образом, комбинированная терапия гемфиброзилом, вероятно, не является подходящим выбором для лечения дислипидемии у пациентов с СД. Поэтому предпочтение отдается использованию фенофибрата.

До сих пор ниацин является наиболее эффективным доступным препаратом, повышающим ЛПВП, и рекомендуется для лечения при изолированном снижении уровня ЛПВП [4]. Небольшие исследования показали благоприятный эффект комбинации статина и ниацина в отношении липидного профиля и снижения частоты ССС. По данным исследования HATS, комбинация симвастатина и ниацина в сравнении с плацебо улучшала каждый компонент липидного профиля, обуславливая регрессию коронарного атеросклероза и уменьшала частоту кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС [30]. Больные, которые в течение трех лет получали лечение симвастатином и ниацином, имели на 90% меньшую частоту основных ССС в сравнении с группой плацебо. Хотя в исследовании HATS непосредственно не сравнивалась монотерапия статинами и комбинированная терапия статином и ниацином, клинические и ангиографические позитивные эффекты были большими, чем ожидалось при монотерапии статинами. В небольшом исследовании ARBITER 3, в котором принимали участие пациенты с ИБС, изучали влияние терапии комбинацией статина и ниацина в сравнении с монотерапией статинами на толщину комплекса интимы-медиа сонных артерий (ТКИМ), который является маркером атеросклероза [31]. Через 12-24 месяца такого комбинированного лечения в subgroupе из 62 пациентов с инсулинорезистентностью (СД 2-го типа или метаболический синдром) имело место улучшение уровня ЛПВП и существенная регрессия ТКИМ относительно базовых

показателей в сравнении с монотерапией статинами [31]. Несмотря на очевидный благоприятный эффект комбинированной терапии статином и ниацином в отношении улучшения липидного профиля и замедления прогрессирования атеросклероза у пациентов с ИБС, не было завершено ни одно клиническое исследование, которое показало бы эффективность данного лечения в уменьшении частоты ССС. Однако в настоящее время эти вопросы изучаются в исследовании AIM HIGH. Основными побочными эффектами ниацина являются покраснение кожи и нарушение гликемического контроля у больных с инсулинорезистентностью или СД. Тем не менее, в клинических исследованиях частота исключения пациентов по причине покраснения кожи обычно была менее 10%. Применение ниацина вполне безопасно у пациентов с СД при условии тщательного мониторинга уровня глюкозы [30].

Эзетимиб является первым доступным ингибитором абсорбции холестерина. Показано, что терапия комбинацией эзетимиба и статина приводит к существенно более значительным улучшениям липидного профиля пациентов с гиперхолестеринемией, чем монотерапия статином. Сочетание эзетимиба и статина приводило к существенному снижению уровней ЛПНП и ТГ, небольшому повышению уровня ЛПВП по сравнению с монотерапией статином [32]. Более того, данная комбинация хорошо переносилась, а профиль безопасности не отличался от такового при монотерапии статинами либо плацебо [32]. Лечение эзетимибом может быть наиболее подходящим, когда уровень ЛПНП не является целью на фоне терапии максимальными дозами статинов. Однако сегодня нет данных о клинических исходах, которые могли бы подтвердить использование эзетимиба для предотвращения смертельных кардиоваскулярных событий.

### Рекомендации по снижению уровня липидов у пациентов с СД 2-го типа

ADA, АНА и NCEP АТР III — исследования, в которых предложены одинаковые рекомендации относительно липидснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа (табл. 2) [1, 2, 4, 5]. Несмотря на то что терапевтические рекомендации по изменению образа жизни, например диета и увеличение физической активности, даются всем больным с СД 2-го типа, большинство из них все же имеют существенный риск развития ИБС и нуждаются в липидснижающей терапии [1, 2, 4, 5]. Холестерин ЛПНП является первичной целью такой терапии, статины — препаратами выбора для снижения ЛПНП.

Согласно новым данным исследования NCEP АТР III, все пациенты с СД имеют высокий риск развития ИБС, потому их целевой уровень ЛПНП должен быть < 100 мг/дл [4]. Больные с СД 2-го типа и ИБС имеют очень высокий риск развития повторных ССС, поэтому опциональный целевой уровень ЛПНП у них составляет < 70 мг/дл [4]. Повышенный уровень ТГ и пониженный уровень ЛПВП являются независимыми факторами риска ИБС. Они являются вторичными целями липидснижающей терапии после достижения целевого уровня ЛПНП. Для пациентов с более высоким уровнем риска, у которых повышен уровень ТГ ( $\geq 200$  мг/дл по АТР III и АНА/ACC, > 150 мг/дл по ADA) либо понижен уровень

## ОГЛЯД

Таблица 2. Рекомендации по лечению сердечно-сосудистой болезни у пациентов с СД

Рекомендации	Основные целевые показатели липидов у пациентов с СД	Рекомендации по лечению	Вторичные целевые показатели липидов у пациентов с СД
NCEP ATP III [4]	Пациенты без сердечно-сосудистой болезни ЛПНП < 100 мг/дл Пациенты с сердечно-сосудистой болезнью Целевой уровень ЛПНП < 70 мг/дл (необязательно)	Интенсивность терапии должна быть достаточна для ↓ уровня ЛПНП на 30-40%	Для пациентов с уровнем ТГ ≥ 200 мг/дл рекомендован целевой уровень ≤ 130 мг/дл
AHA/ACC [5]	Пациенты без сердечно-сосудистой болезни ЛПНП < 100 мг/дл Пациенты с сердечно-сосудистой болезнью Приемлемый уровень ЛПНП < 70 мг/дл		Для пациентов с уровнем ТГ ≥ 200 мг/дл рекомендован целевой уровень < 130 мг/дл
ADA [2]	Пациенты без сердечно-сосудистой болезни ЛПНП < 100 мг/дл  Пациенты с сердечно-сосудистой болезнью Целевой уровень ЛПНП < 70 мг/дл (необязательно)	Для пациентов > 40 лет – терапия статинами для ↓ уровня ЛПНП на 30-40%  Все пациенты должны получать терапию статинами для ↓ уровня ЛПНП на 30-40%	Уровень ТГ < 150 мг/дл  Уровень ЛПВП > 40 мг/дл для мужчин и > 50 мг/дл для женщин

ЛПВП (< 40 мг/дл для мужчин, < 50 мг/дл для женщин), рекомендации предполагают оценку необходимости добавления фибрата или ниацина к липидснижающей терапии [1, 2, 4, 5].

Для уменьшения риска развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа врачам следует назначать раннюю и эффективную липидснижающую терапию. Лечение статинами обычно недостаточно часто используется в клинической практике, а когда и применяется, дозы статинов часто слишком низкие для того, чтобы достичь целей у пациентов с СД. Дислипидемия может эффективно корректироваться фармакологической липидснижающей терапией.

## Литература

1. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American heart association and the American diabetes association // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 162-172.
2. American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes-2007 // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30 (suppl. 1). – P. S4-S41.

3. Jacobs M.J., Kleisli T., Pio J.R. et al. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2005. – Vol. 70. – P. 263-269.

4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol education program adult treatment panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 227-239.

5. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363-2372.

6. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 614-620.

*Полный список литературы, включающий 10 пунктов, находится в редакции.*

*Статья печатается в сокращении.*

*Впервые опубликована в журнале Clin. Cardiol. – 2008. – Vol. 31. – № 6. – P. 241-248.*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Безопасность urgentной каротидной эндартерэктомии

В недавнем исследовании Gorlitzer et al. оценили безопасность urgentной каротидной эндартерэктомии у пациентов с остро развившимся полушарным неврологическим дефицитом и прогрессирующей транзиторной ишемической атакой (ТИА). В период с декабря 2006 по апрель 2008 г. в urgentном порядке было прооперировано 28 больных, в плановом – 302. Пациенты, которым выполнялась неотложная операция, имели остро развившийся полушарный неврологический дефицит или прогрессирующую ТИА на фоне выраженной патологии сонных артерий при отсутствии церебральной геморагии,

нарушений сознания, дыхания либо сердечной деятельности. Смертность в плановой когорте составила 0,33%, в urgentной – смертельных исходов и ухудшения неврологического статуса не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что частота осложнений и смертельных исходов при urgentной каротидной эндартерэктомии не выше, чем при плановой операции, а сама процедура является безопасной и имеет благоприятный исход.

[www.icvts.ctsnetjournals.org](http://www.icvts.ctsnetjournals.org)

Л.А. Бокерия, А.Г. Полунина, Н.П. Лефтерова, В.М. Воеводина, К.В. Шинков, М.А. Лукашкин, Е.З. Голухова,  
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва

## Микроэмболия как главная причина церебральных осложнений при операциях с искусственным кровообращением

**О**тяжелых случаях воздушной и жировой эмболии в хирургической практике клиницистам известно с XIX столетия. Воздушная и жировая эмболии описаны не только у больных после обширных кардиохирургических и ортопедических операций, но и при рутинных и относительно простых хирургических вмешательствах, таких как артроскопия, вакуумные аборт, гастроинтестинальная эндоскопия и т. д. [28]. Тяжелая воздушная эмболия может иметь место даже при таких малоинвазивных манипуляциях, как катетеризация лучевой артерии, инфузионная терапия через периферическую вену, катетеризация эпидурального пространства.

С появлением современных визуализационных технологий стали выявляться случаи «бессимптомной» интраоперационной воздушной и жировой эмболии. Самые первые исследования в данной области проводились в популяциях кардиохирургических пациентов. Было показано, что микроэмболизация церебральных артерий является обычным событием не только при операциях с искусственным кровообращением (ИК), но и при кардиохирургических вмешательствах без ИК, а также при любых других общехирургических операциях и целом ряде хирургических манипуляций. Например, M.J. Koessler et al. [23] в процессе артропластики тазобедренного сустава выявили взвесь микроэмболов в правых отделах сердца у 93,5% больных, при этом в 52% случаев размер частиц превышал 5 мм. Кроме того, по меньшей мере в двух исследованиях компьютерная томография показала, что инфузия контрастного раствора в периферическую вену сопровождается бессимптомной воздушной эмболией в 11–23% случаев [15, 40]. Важно, что ни у одного из описанных в данных публикациях пациентов не было зарегистрировано клинических симптомов инсульта или тяжелой энцефалопатии.

### Воздушная эмболия

Источники интраоперационных микроэмболов разнообразны. По-видимому, самым распространенным типом микроэмболов, достигающих церебральных артерий при операциях с ИК, являются пузырьки воздуха. Так, современные доплерографические технологии обычно регистрируют преобладание воздушных микроэмболов в проекции церебральных артерий в 3–4 раза по сравнению с твердыми микрочастицами [3]. В то же время ряд исследователей отмечают большую чувствительность доплерографии к воздуху по сравнению с жировыми или

атероматозными частицами, что может исказить получаемые с помощью доплерографии данные о составе микроэмболического потока [14].

В процессе операций на открытом сердце регистрируется в 2–5 раз больше микроэмболов в средних мозговых артериях (СМА) по сравнению с аортокоронарным шунтированием (АКШ) с ИК [3, 8, 10, 29]. Один из максимумов эмболического потока в этих случаях регистрируется в момент возобновления сердечной деятельности, что, очевидно, связано с массовым поступлением пузырьков воздуха из камер сердца и русла аорты в кровотоки [8, 29].

В нашем исследовании микроэмболические сигналы в проекции СМА были зарегистрированы у всех 63 пациентов, обследованных в процессе выполнения операций с трансплантацией клапанов сердца или АКШ с ИК. Однако частота микроэмболических сигналов значительно варьировала у разных больных. Так, во время операций на открытом сердце частота микроэмболов в проекции правой СМА составляла от 11 до 1 403 (среднее количество – 561 352), а в проекции левой СМА – от 4 до 1 293 (средний показатель – 332 266). Важно, что среднегрупповой показатель количества микроэмболов на правой СМА был достоверно большим по сравнению с левой при операциях на открытом сердце ( $t = 3,14$ ,  $p = 0,003$ ). При этом параметрическая корреляция между количеством микроэмболов в проекциях СМА полностью отсутствовала ( $r = -0,018$ ,  $p = 0,915$ ). В то же время ранговая корреляция количества микроэмболов в обеих артериях являлась слабой, но достоверной ( $RS_p = 0,34$ ,  $p = 0,042$ ).

В группе АКШ количество зарегистрированных микроэмболов было достоверно меньшим по сравнению с операциями на открытом сердце как в проекции правой СМА, так и левой ( $t_s > 3,5$ ,  $p_s < 0,001$ ). Так, во время операций АКШ в проекции правой СМА было зарегистрировано от 0 (один пациент) до 790 микроэмболов (среднее количество – 284 257), а в проекции левой СМА – от 2 до 435 микроэмболов (среднее количество – 150 118). Аналогично операциям на открытом сердце, количество микроэмболов, зарегистрированных в процессе АКШ в правой СМА, было достоверно большим по сравнению с левой ( $t = 3,4$ ,  $p = 0,002$ ). Однако в данной группе пациентов количество микроэмболов в правой и левой СМА высоко коррелировало как при использовании параметрического, так и непараметрического теста ( $r = 0,58$  или  $RS_p = 0,50$ ,  $p_s < 0,01$ ).

Таким образом, данные проведенного нами исследования интраоперационной микроэмболии у кардиохирургических пациентов подтвердили данные предыдущих трайлов о достоверно более объемном потоке воздушных микроэмболов в проекции церебральных артерий при операциях на открытом сердце по сравнению с АКШ с ИК. При этом мы наблюдали асимметричность потока церебральных микроэмболов в обследованной популяции кардиохирургических пациентов с преобладанием правополушарной микроэмболии как при операциях на открытом сердце, так и при АКШ с ИК. Важно отметить, что в проанализированных нами аналогичных публикациях, представленных разными кардиохирургическими центрами, церебральные микроэмболы распределялись по-разному: как с преобладанием правополушарной, так и левополушарной асимметрии, либо симметрично в обеих СМА. Различия в распределении микроэмболического потока в разных кардиохирургических центрах могут объясняться различиями в технике канюляции аорты.

Профилактике воздушной микроэмболизации магистрального кровотока при операциях с ИК посвящено значительное количество исследований. Показано, что особенности конструкции аппаратов искусственного кровообращения (АИК) связаны со значительными различиями в их способности удалять воздушные эмболы из кровотока [20, 34]. Это обстоятельство имеет особенно большое значение при длительных операциях с ИК [33]. Важно, что ни один из современных АИК не способен удалить все воздушные эмболы в объеме 60 мл, поступающие в венозную магистраль [20].

Авторы данных исследований призывают хирургов и перфузиологов быть столь же внимательными к воздушным эмболам, поступающим в венозное русло, как и к поступающим в артериальное русло.

Показано большое значение скорости кровотока, создаваемой АИК, и объема крови в венозном резервуаре [33]. По мнению авторов, высокая скорость кровотока не позволяет воздушным пузырькам растворяться, а низкий уровень крови в венозном резервуаре (< 800 мл) способствует возникновению турбулентности и сокращению времени контакта крови с активным покрытием резервуара.

Согласно результатам данного исследования, рекомендуется поддерживать высокий объем крови в венозном резервуаре (> 800 мл) в сочетании с низкой скоростью потока крови, создаваемого АИК.

По меньшей мере в двух исследованиях АКШ с ИК была продемонстрирована прямая связь между количеством зарегистрированных в СМА воздушных микроэмболов и деятельностью перфузиолога [33, 37]. Болюсное введение препаратов в венозный резервуар АИК и особенно профилактическая «промывка» магистральной с целью взятия крови для анализа являлись главными источниками микроэмболов. Склонность перфузиолога промывать магистраль перед взятием крови была достоверным предиктором количества интраоперационных

микроэмболов [33]. Следует отметить, что связанная с болюсным введением растворов воздушная микроэмболия была продемонстрирована в исследованиях катетеризаций камер сердца, при которых введение контрастного раствора было ответственно примерно за 70% микроэмболов, регистрируемых во время таких процедур [7, 26].

Рекомендуются следующие мероприятия:

- отказаться от промывки магистральной венозной резервуара АИК перед взятием крови на анализ;
- тщательно удалять воздух из шприца перед инъекцией препаратов;
- по возможности заменять болюсное введение препаратов на инфузионное.

В нашем исследовании длительность ИК достоверно коррелировала с количеством микроэмболических сигналов в каждой СМА. Коэффициенты корреляций составили: для показателя на правой СМА –  $RSp = 0,32$ ,  $p = 0,018$ ; для левой СМА –  $RSp = 0,30$ ,  $p = 0,027$ . В статистической модели, включавшей тип операции как группирующий фактор, а длительность ИК как ковариату, оба показателя независимо предсказывали количество микроэмболов в проекции правой СМА ( $F_s > 6,5$ ,  $ps < 0,05$ ), так и левой ( $F_s > 5,5$ ,  $ps < 0,05$ ). В совокупности тип операции и длительность ИК предсказывали 30% вариабельности количества микроэмболов в правой СМА и 26% вариабельности уровня микроэмболии – в левой.

Мы также изучали связь между количеством интраоперационных микроэмболов и особенностями гемореологии у кардиохирургических пациентов. Достоверными предикторами количества микроэмболических сигналов в правой СМА являлись предоперационные уровень гемоглобина ( $F = 6,4$ ,  $p = 0,014$ ) и время агрегации тромбоцитов ( $F = 5,8$ ,  $p = 0,020$ ). Достоверным предиктором левополушарных микроэмболов являлся уровень гематокрита в предоперационном периоде ( $F = 4,3$ ,  $p = 0,043$ ). Следует отметить, что данный показатель предсказывал количество левополушарных микроэмболов независимо от типа операции и длительности ИК. В то же время гемореологические величины делили влияние на дисперсию правополушарных микроэмболов с типом операции. Последнее обстоятельство объяснялось более низкими показателями уровня гемоглобина в предоперационном периоде у пациентов с операциями на клапанах сердца.

Последующий корреляционный анализ показал, что предоперационные показатели гемоглобина и гематокрита обратно коррелировали с интраоперационными микроэмболами в проекциях СМА. То есть у пациентов с относительно низкими показателями гемоглобина и гематокрита было зарегистрировано больше микроэмболических сигналов по сравнению с больными с относительно высоким уровнем гемоглобина. Так, корреляция между количеством микроэмболов в проекции правой СМА и предоперационным уровнем гемоглобина составила  $r = -0,46$  ( $p < 0,001$ ), а предоперационным гематокритом –  $r = -0,11$  ( $p = 0,42$ ). Корреляции между количеством микроэмболов на левой СМА и уровнем гемоглобина составила  $r = -0,37$  ( $p = 0,006$ ),

а гематокритом –  $r = -0,33$  ( $p = 0,017$ ). В то же время корреляции между количеством интраоперационных микроэмболов и временем агрегации тромбоцитов в предоперационном периоде являлись положительными:  $r = 0,39$  ( $p = 0,003$ ) для правой СМА и  $r = 0,16$  ( $p = 0,25$ ) – для левой. То есть количество микроэмболов было большим у пациентов с более низкой скоростью агрегации тромбоцитов.

В целом, полученные нами данные следует рассматривать как предварительные, поскольку в начале настоящего исследования мы предполагали найти противоположную взаимосвязь, то есть выявить больший объем эмболизации церебральных артерий у пациентов с большим гематокритом и более короткими показателями времени свертываемости крови. Однако можно предположить, что больший объем воздушной эмболии у больных с низким гематокритом был обусловлен большей способностью растворять воздух вследствие большего относительного содержания воды в составе циркулирующей крови. Таким образом, предварительные данные настоящего исследования свидетельствуют, что относительно низкий уровень гемоглобина/гематокрита в предоперационном периоде способствует интраоперационной микроэмболизации церебральных артерий при операциях с ИК.

По мнению М.А. Mirski, при операциях без ИК попаданию воздушных микроэмболов в сосудистое русло способствуют возвышенное по отношению к сердцу положение операционной раны и наличие множественных зияющих венозных сосудов в операционном поле [28].

Многие исследователи неврологических исходов кардиохирургии склонны оценивать воздушные микроэмболы как фактор менее патогенный по сравнению с партикулярными микроэмболами. Однако экспериментальных подтверждений такой точки зрения, по-видимому, не существует. Так, болюсное введение воздуха или углекислого газа в общую сонную артерию приводит к формированию очагов ишемии как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном полушарии [27]. Пузырьки воздуха закупоривают просвет капилляров, что приводит к формированию множественных «бесперфузионных» очагов площадью до  $1,2 \text{ мм}^2$  [17]. Способность массивной воздушной эмболии приводить к развитию обширных ишемических инсультов также описана и в клинической кардиохирургической практике [2].

На этиологическую значимость микроэмболов в формировании когнитивных нарушений после операций с ИК указывают результаты многочисленных исследований. Так, достоверная связь между количеством интраоперационных микроэмболов и послеоперационным снижением когнитивных функций была выявлена, по меньшей мере, в девяти нейропсихологических исследованиях [1]. В обследованной нами популяции кардиохирургических больных пациенты после операций с открытием камер сердца выполняли когнитивные тесты, чувствительные к функциям правого полушария, достоверно хуже по сравнению с группой после АКШ ( $F_s = 10,2$  и  $23,4$ ,  $p_s > 0,01$ ), несмотря на молодой возраст и меньшую выраженность атеросклероза церебральных сосудов в первой группе. Важно, что в обеих группах кардиохирургических пациентов имело место достоверное ухудшение вербальной памяти в послеоперационном

периоде, что свидетельствует об особенной чувствительности левополушарных височных структур к микроэмболическому повреждению мозга ( $t_s > 2,4$ ,  $p_s < 0,05$ ). В группе пациентов после операций на открытом сердце снижение вербальной памяти в послеоперационном периоде достоверно коррелировало с количеством микроэмболических сигналов, зарегистрированных в проекции левой СМА интраоперационно ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,03$ ), а снижение невербальной памяти – с количеством правополушарных микроэмболов ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,05$ ). В группе АКШ ухудшение вербальной памяти достоверно коррелировало с длительностью ИК ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,03$ ). Аналогичная тенденция обнаружена и после операций на открытом сердце ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,10$ ).

Прямая зависимость между формированием послеоперационных инфарктов головного мозга и количеством микроэмболов, зарегистрированных интраоперационно в проекции СМА, была также продемонстрирована в нескольких исследованиях [5, 19, 36]. Так, в испытании D. Barbut et al. [5] количество интраоперационных микроэмболов было достоверно большим у пациентов с послеоперационным инсультом по сравнению с большими контрольной группы (449 против 169,  $p = 0,005$ ). Важно, что даже при отсутствии выраженных осложнений пациенты с массивной микроэмболией оставались в стационаре достоверно дольше остальных больных. Таким образом, данные исследования указывают на необходимость принимать все возможные меры для профилактики попадания воздуха и других субстанций в магистральный кровоток.

### Жировая эмболия

Жировая микроэмболия также неминуемо сопутствует всем хирургическим вмешательствам с обширной травматизацией подкожной жировой клетчатки или костных структур, в частности вследствие стернотомии при кардиохирургических операциях. В эксперименте было продемонстрировано, что реинфузия аспирированной из операционного поля крови большого через АИК – важнейший источник церебральных жировых микроэмболов, которые в свою очередь являются производными хирургического травмирования адипоцитов в медиастинуме, подкожной жировой ткани и костном мозге в процессе стернотомии [11]. Такие жировые микроэмболы могут быть легко визуализированы в аспирированной крови кардиохирургических больных при микроскопии [21] и, по мнению многих авторов, являются одним из главных субстратов повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах.

Используемые в настоящее время фильтры (даже с величиной пор  $25 \text{ мкм}$ ) в артериальном русле АИК не способны удалить большинство интраоперационных жировых и воздушных микроэмболов [11, 31]. Однако развитие технологий удаления микроэмболов, по-видимому, до определенной степени позволит решить данную проблему. Так, Н. Jönsson et al. [21] показали, что воздействие стоячей акустической волны позволяет сепарировать жировые микроэмболы и эритроциты с эффективностью около 66-94% в зависимости от уровня гематокрита, при этом гемолизом данная процедура не сопровождалась. В то же время используемая

в настоящее время технология cell saver, основанная на центрифугировании, позволяет снизить число жировых микроэмболов на 50% и приводит при этом к достаточно выраженному гемолизу.

### Атероматозные эмболы

Гистологические исследования содержимого интрааортальных фильтров показывают, что около 70% улавливаемых такими фильтрами частиц являются атероматозными эмболами, около 40% — содержат тромбоциты и фибрин, 8-25% — эритроциты (истинный тромб), 2-3% — представляют собой обломки сосудистой адвентиции, хрящевых тканей, миокарда, легочной ткани, шовного материала, тефлоновых тампонов и др. [18, 32]. В исследовании К.А. Horvath и G.J. Berry [18] интрааортальные фильтры с размером пор 120 мкм улавливали по меньшей мере по одному интраоперационному эмболу у 98% из 2 297 пациентов. Среднее количество уловленных микроэмболов составляло 8,3 частицы на пациента при средней площади таких частиц около 6 мм<sup>2</sup> и максимальной площади до 188 мм<sup>2</sup>. Очевидно, что состав микроэмболов, достигающих головного мозга, значительно отличается от состава отфильтрованных частиц, поскольку размер пор фильтра намного превышает размер воздушных пузырьков или жировых микроэмболов [12].

Хирургические манипуляции на аорте, включая канюляцию и деканюляцию, пережатие аорты и снятие зажима, наложение и снятие частичного зажима, являются одним из главных источников атероматозных микроэмболов при АКШ и других операциях с ИК [3, 10, 13, 25, 29, 36]. По данным R.E. Clark et al. [13], «хирургические» микроэмболы сопряжены со значительно большим риском неврологических осложнений по сравнению с «перфузиологическими», поскольку чаще имеют атероматозную природу. В исследовании Y. Abu-Omar et al. [3] во время операций АКШ 56% микроэмболов были зарегистрированы во время манипуляций на аорте.

В целом ряде исследований была продемонстрирована связь периоперационных инсультов с выраженным атеросклерозом аорты [5, 22, 38]. В исследовании J. van der Linden et al. [38] у пациентов с атеросклерозом 3-12 сегментов аорты (из 12) частота послеоперационных инсультов составила 16-33%. При этом дистально-передний сегмент восходящей части аорты, который многие хирурги используют для канюляции, был поражен у половины пациентов с выраженным атеросклерозом. Важно, что, по данным E. Kumral et al. [24], у больных с выраженным атеросклерозом аорты церебральные микроэмболы регистрировались также в предоперационном и, особенно, в послеоперационном периоде. При этом у пациентов с послеоперационными инсультами количество микроэмболов выросло в 10 раз по сравнению с предоперационным периодом.

При прямом сопоставлении выраженности атеросклеротического поражения аорты и послеоперационных когнитивных нарушений в исследовании S. Var-Yosef et al. [6] достоверных корреляций выявлено не было. Однако, по данным двух других исследовательских групп, модификация хирургических подходов с целью минимизации манипуляций на аорте, а также ультразвуковое сканирование аорты перед канюляцией и дру-

гими процедурами привели к достоверному снижению количества интраоперационных микроэмболов и частоты когнитивных нарушений в послеоперационном периоде [16, 35]. В другом исследовании модификация хирургических подходов, включавшая в том числе эпиаортальное сканирование перед выбором места канюляции и пережатия аорты, а также отказ от частичного пережатия аорты при наложении проксимальных анастомозов, сопровождалась снижением частоты развития инсультов у пациентов после АКШ с ИК до 0,6%.

Предполагается, что значительно меньшая «эмбогенность» и «инсультогенность» кардиохирургических вмешательств без ИК по сравнению с традиционным АКШ является следствием снижения манипуляций на аорте. Однако по меньшей мере в двух исследованиях не было выявлено различий в частоте инсультов в группах пациентов после реваскуляризации миокарда без ИК, отличавшихся разной интенсивностью вмешательств на аорте [22, 30]. В то же время в обоих исследованиях частота инсультов в группе АКШ с ИК была достоверно большей по сравнению с группами без ИК. Эти данные свидетельствуют о том, что интенсивность интраоперационных воздействий на атеросклеротически измененную аорту не является единственной причиной интраоперационных инсультов в кардиохирургии.

Ряд данных указывает на связь между формой аортальных канюлей и локализацией послеоперационных инфарктов мозга [4, 33, 39]. По мнению G.S. Weinstein, использование канюлей с отверстием на конце, а не на боковой поверхности, сопряжено с особым риском развития интраоперационных инфарктов в левом полушарии головного мозга [39]. При использовании канюлей с отверстием на конце кровь поступает в аорту под сильным давлением в виде струи, направленной к основанию левых сонной и подключичной артерий. В то же время поток крови при использовании канюлей с множественными отверстиями на боковой поверхности имеет меньшую скорость и направлен более диффузно, что приближает его характеристики к физиологическим параметрам. Автор предполагает, что описанная в ряде исследований тенденция к формированию послеоперационных инфарктов главным образом в задних отделах головного мозга может объясняться преимущественным попаданием микроэмболов в левую подключичную артерию и через ее русло в сосуды вертебрально-базилярной системы.

Использование канюлей с прямым наконечником в исследовании A.A. Albert et al. чаще сопровождалось развитием тяжелых интраоперационных инсультов по сравнению с применением канюлей с загнутым наконечником [4]. Только при использовании канюлей с прямым наконечником инсульты локализовались в задних отделах мозга или имели билатеральное распределение в данной популяции больных. Описана также ассоциация между большей длиной канюли и более редким попаданием микроэмболов в СМА, по-видимому, в связи с перемещением основного потока крови в сторону более дистальных отделов аорты [33]. Отметим также, что при канюляции дистальных отделов дуги аорты также регистрируется меньше эмболических сигналов в СМА по сравнению с традиционной канюляцией восходящей аорты вследствие прохождения микроэмболов мимо мест ответвлений основных церебральных артерий [9].

Рекомендуются следующие подходы, направленные на профилактику церебральных осложнений:

- по возможности проводить кардиохирургические вмешательства в условиях естественного кровообращения (без ИК);
- минимизировать объем манипуляций на аорте и по возможности отказаться от частичного пережатия аорты при наложении проксимальных анастомозов;
- проводить ультразвуковое сканирование стенок аорты для выбора места канюляции и пережатия аорты;
- использовать канюли большей длины, с множественными отверстиями на боковой поверхности или канюли с загнутым наконечником;
- выбирать для канюляции дистальные отделы дуги аорты.

### Выводы

Таким образом, данные приведенных выше и наших собственных исследований свидетельствуют, что, несмотря на значительный прогресс кардиохирургических и перфузионных технологий в течение последнего десятилетия, проблема периоперационного микроэмболического повреждения головного мозга остается не решенной. В то же время уже сейчас возможно принимать меры, позволяющие значительно уменьшить объем интраоперационной микроэмболизации церебральных артерий и соответственно снизить риск повреждения головного мозга в процессе проведения кардиохирургических операций в условиях ИК.

### Литература

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных: неврологические корреляты, диагностические подходы и клиническое значение // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 231-243.
2. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Abu-Omar Y., Balacumaraswami L., Pigott D.W. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J. Thorac // Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127 (6). – P. 1759-1765.
4. Albert A.A., Beller C.J., Arnrich B. Is there any impact of the shape of aortic end-hole cannula on stroke occurrence? clinical evaluation of straight and bent-tip aortic cannulae // *Perfusion.* – 2002. – Vol. 17 (6). – P. 451-456.
5. Barbut D., Lo Y.W., Gold J.P. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay // *Ann Thorac Surg.* – 1997. – Vol. 63 (4). – P. 998-1002.
6. Bar-Yosef S., Anders M., Mackensen G.B. Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 78. – P. 1556-1563.
7. Bladin C.F., Bingham L., Grigg L. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29 (11). – P. 2367-2370.
8. Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Breskina N.Y. Asymmetric Cerebral Embolic Load and Postoperative Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgery // *Cerebrovascular Diseases.* – 2007. – Vol. 23. – P. 50-56.
9. Borger M.A., Peniston C.M., Weisel R.D. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2001. – Vol. 121. – P. 743-749.
10. Braekken S.K., Reinvang I., Russell D. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65. – P. 573-576.
11. Brooker R.F., Brown W.R., Moody D.M. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg.* – 1998. – Vol. 65. – № 6. – P. 1651-5.
12. Brown W.R., Moody D.M., Challa V.r. et al. (2000). Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli // *Stroke.* – Vol. 31. – P. 707-713.
13. Clark R.E., Brillman J., Davis D.A. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1995. – Vol. 109. – № 2. – P. 249-57
14. Grocott H.P., Homi H.M., Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2005. – Vol. 9. – № 2. – P. 123-9.
15. Groell R., Schaffler G.J., Rienmueller R. Vascular air embolism: location, frequency, and cause on electron-beam CT studies of the chest // *Radiology.* – 1997. – Vol. 202. – № 2. – P. 459-62.
16. Hammon J.W., Stump D.A., Kon N.D. et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting // *Ann Thorac Surg.* – 1997. – Vol. 63. – P. 1613-1617.
17. Herren J.I., Kunzelman K.S., Vocelka C. et al. Angiographic and histological evaluation of porcine retinal vascular damage and protection with perfluorocarbons after massive air embolism // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – № 11. – P. 2396-403.
18. Horvath K.A., Berry G.J. (2005). The Incidence of Emboli during Cardiac Surgery: A Histopathologic Analysis of 2297 Patients // *The Heart Surgery Forum* 8 (3): E161-E166.
19. Jacobs A., Neveling M., Horst M. et al. Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 660-667.
20. Jones T.J., Deal D.D., Vernon J.C. et al. How effective are cardiopulmonary bypass circuits at removing gaseous microemboli? // *JECT.* – 2002. – Vol. 34. – P. 34-39.
21. Jonsson H., Holm C., Nilsson A. et al. Particle separation using ultrasound can radically reduce embolic load to brain after cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 78. – № 5. – P. 1572-7.
22. Kapetanakis E.I., Stamou S.C., Dullum M.K.C. et al. The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 78. – P. 1564-71.
23. Koessler M.J., Fabiani R., Hamer H. et al. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial // *Anesth Analg.* – 2001. – Vol. 92. – № 1. – P. 49-55
24. Kumral E., Balkir K., Yagdi T. et al. Microembolic signals in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Tex Heart Inst J.* – 2001. – Vol. 28. – P. 16-20.
25. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T. et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 18-26.

*Полный список литературы, включающий 40 пунктов, находится в редакции. Статья впервые опубликована в «Трудах I Национального конгресса «Кардионеврология» под редакцией М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. Москва, 1-2 декабря, 2008 г.*

О.Н. Ковалева, А.В. Демиденко,  
Харьковский национальный медицинский университет

## Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов

**Р**емоделирование сердечно-сосудистой системы является неизменным атрибутом артериальной гипертензии (АГ), являясь, с одной стороны, осложнением, с другой – фактором ее прогрессирования. Ремоделирование сосудов – это важный механизм, ответственный за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции церебрального кровотока и развития атеросклероза [1].

Как известно, артериальная стенка состоит из соединительнотканых структур, разделяющихся на три слоя (рис. 1).



Рис. 1. Структура артериальной стенки

*Tunica intima* (интима) – внутренняя оболочка. Является барьером между артериальной стенкой и кровью, состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, тонкого субэндотелиального слоя и базальной мембраны [1, 2]. Поверхность здорового эндотелия обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Этот клеточный слой функционирует как полупроницаемая мембрана, синтезируя и секретируя ряд регуляторных соединений, обеспечивающих нормальное состояние других сосудистых тканей.

*Tunica media* (медиа) – средняя оболочка, состоящая из относительно большого количества гладкомышечных клеток (ГМК) и миофибробластов, связанных с соединительной тканью, которая содержит эластические волокна и коллаген. Это наиболее широкий слой артериальной стенки. Его сокращение и расслабление изменяют просвет сосуда в ответ на действие различных системных и локальных вазоактивных соединений, регулирующих сосудистый тонус, скорость кровотока и кровяное давление. Основными эффекторами этой функции сосудистой стенки являются некоторые простагландины, эндотелин и оксид азота [3].

*Tunica adventitia* (адвентиция) – внешняя оболочка, состоящая из соединительной ткани, содержащей

волокна, ГМК, фибробласты, мелкие артерии и вены, связанные с периадвентицией и жировой тканью, поддерживающей сосуд.

Сосуды большого калибра эластического типа – аорта, проксимальный отдел аортальных коллатералей и легочная артерия – сдерживают давление тока крови, но не обладают функцией сократимости. Интима сосудов относительно широкая и покрывает соединительную ткань, богатую коллагеном и эластическими волокнами и содержащую популяцию ГМК. Медиа состоит из концентрически свернутых эластических волокон, которые соединяются между собой небольшими веточками эластина и всего несколькими коллагеновыми волокнами. Адвентиция состоит из рыхлой соединительной ткани, содержащей *vasa vasorum* – сеть мелких артериальных и венозных сосудов, поддерживающих питание. По мере ветвления артериального дерева интимальный слой становится более широким, проницаемым с большей способностью к пролиферации.

У артерий среднего калибра мышечного типа ширина просвета составляет 2,5-5 мм. Кроме эндотелия, они состоят из очень узкого слоя неорганизованных соединительнотканых клеток, происходящих большей частью из медиа. Внутренняя эластическая мембрана высокоорганизована, имеет поры для прохождения в медиа питательных веществ, состоит из ГМК с ретикулами коллагена и эластических волокон. ГМК обладают свойством сократимости за счет волокон актина и миозина. Функция первых заключается в вазодилатации и вазоконстрикции (в зависимости от типа стимула), синтезе различных типов коллагена и эластина, компонентов экстрацеллюлярного матрикса (протеогликанов), стимуляторов роста и цитокинов. Медиа разделена эластической внешней мембраной, в которой возможно наблюдать нервные окончания.

Индекс интима-медиа в настоящее время является ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов, измеряемым и мониторируемым при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов.

Широкое применение этого метода связано с его относительно низкой стоимостью, простотой, неинвазивностью и безопасностью для больного при достаточно высокой информативности по сравнению с традиционными рентген-ангиографическими методами. УЗИ магистральных сосудов позволяет

оценить их размеры, выявить расширение или сужение их просвета, аневризматические выпячивания, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока (ламинарный или турбулентный). С этой целью используют двухмерную эхокардиографию (В-режим), доплеровское исследование и цветное доплеровское картирование (ЦДК) потоков. Большой информативностью обладают так называемые дуплексные системы, сочетающие двухмерное сканирование сосуда в В-режиме и спектральный анализ доплеровского сигнала.

Датчик устанавливают в типичной области прохождения исследуемого сосуда. Положение пациента при исследовании сонной артерии – горизонтальное с приподнятой грудной клеткой (при помощи подушки), с запрокинутой и повернутой в противоположную сторону от исследователя головой.

Для уточнения топографии сосудов проводят сканирование в плоскости, перпендикулярной анатомическому ходу сосуда. При поперечном сканировании определяют взаиморасположение сосудов, их диаметр, толщину и плотность стенок, состояние периваскулярных тканей. Далее производят поперечное сканирование вдоль исследуемого сегмента сосуда для поиска участков стенозирования. Затем проводят продольное сканирование сосуда, оценивая его ход, диаметр, внутренний контур и плотность стенок, их эластичность, активность пульсации (с использованием М-режима), состояние просвета сосуда. Измеряют толщину комплекса интима-медиа (КИМ) (по дальней стенке). Проводят доплеровское исследование в нескольких участках, перемещая датчик вдоль плоскости сканирования и осматривая по возможности больший участок сосуда.

Оптимальной является следующая схема доплеровского исследования сосудов:

- ЦДК на основании анализа направления или энергии потока для поиска участков с аномальным кровотоком;
- доплеросонография сосуда в импульсном режиме (D), позволяющая оценивать скорость и направление потока в исследуемом объеме крови;
- доплеросонография сосуда в постоянном волновом режиме для исследования высокоскоростных потоков.

Если исследование проводится линейным датчиком, а ось сосуда проходит почти перпендикулярно поверхности, используют функцию наклона доплеровского луча, позволяющую наклонить доплеровский фронт на 15-30 градусов относительно поверхности. Затем совмещают указатель угла с истинным ходом сосуда, получают устойчивый спектр, устанавливают масштаб изображения и положение нулевой линии. При исследовании артерий основной спектр принято располагать выше базовой линии, при исследовании вен – ниже. Ряд авторов рекомендуют для всех сосудов, включая вены, располагать антеградный спектр вверх, ретроградный – вниз. Функция меняет местами положительную и отрицательную полуоси на оси ординат (скоростей) и таким образом изменяет направление спектра на экране в противоположную сторону. Выбранная скорость временной развертки должна быть достаточной для наблюдения двух-трех комплексов на экране.

Расчет скоростных характеристик потоков в режиме импульсной доплерографии возможен при скорости потока не более 1-1,5 м/с. Для получения более точного представления о распределении скоростей необходимо установить контрольный объем не менее 2/3 просвета исследуемого сосуда.

Датчик устанавливают поочередно на каждой стороне шеи в области грудино-ключично-сосцевидной мышцы в проекции общей сонной артерии. При этом визуализируются общие сонные артерии, их бифуркации, внутренние яремные вены. Оценивают контур артерий, их внутренний просвет, измеряют и сравнивают диаметр с обеих сторон на одном уровне. Чтобы отличить внутреннюю сонную артерию (ВСА) от наружной (НСА), используют следующие признаки:

- ВСА имеет больший диаметр, чем НСА;
- начальный отдел ВСА лежит латеральнее НСА;
- НСА на шее дает ветви, может иметь «рассыпной» тип строения; у ВСА на шее ветвей нет.

Для контроля используется проба D. Russel. После получения доплеровского спектра с лоцируемой артерии проводится кратковременная компрессия поверхностной височной артерии (непосредственно перед козелком уха) на стороне исследования. При локации НСА на доплерограмме появятся дополнительные пики, при локации ВСА – форма кривой не изменится.

КИМ измеряется по методике P. Pignoli как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвет-интимы и медиа-адвентиции, в поперечном сечении вручную при помощи электронного штангенциркуля (рис. 2) [4].

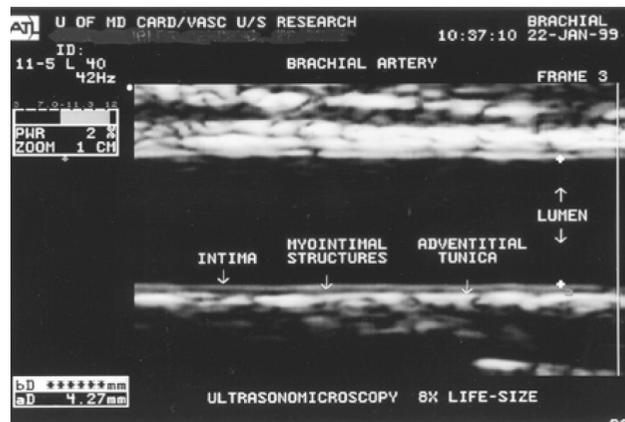


Рис. 2. Эхокардиограмма при измерении КИМ

Количественные доплеросонографические параметры артериального кровотока:

1. Максимальная систолическая амплитуда линейной скорости кровотока в точке ультразвуковой локации ( $S_{max}$ ).
2. Максимальный диастолический пик скорости ( $D_{max}$ ).
3. Индекс спектрального расширения (SB), характеризующий степень турбулентности кровотока в месте локации:

$$SB = (S_{max} - A) / S_{max}$$

где А – скорость максимальной интенсивности кровотока, то есть амплитуда наиболее ярких точек спектра.

4. Индекс пульсации (PI), характеризующий циркуляторное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии:

$$PI = (S_{max} - D_{max})/M,$$

где M – средняя скорость кровотока в точке локации.

5. Индекс циркуляторного сопротивления – IR (индекс Пурселло):  $IR = (S_{max} - D_{max})/S_{max}$ . Отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места изменения.

PI, IR важно использовать вместе, так как они отражают разные свойства кровотока в артерии. Использование лишь одного из них без учета другого может быть причиной диагностических ошибок.

### Качественная оценка доплеровского спектра

Выделяют ламинарный, турбулентный и смешанный типы потока.

Ламинарный тип – нормальный вариант кровотока в сосудах. Признаком ламинарного кровотока является наличие «спектрального окна» на доплерограмме при оптимальном угле между направлением ультразвукового луча и осью потока.

Турбулентный тип кровотока характерен для мест стеноза или неполных окклюзий сосуда и характеризуется отсутствием «спектрального окна» на доплерограмме. При ЦДК выявляется мозаичность окрашивания в связи с движением частиц в разных направлениях.

Смешанный тип кровотока может в норме определяться в местах физиологических сужений сосуда, бифуркациях артерий. Характеризуется наличием небольших зон турбулентности при ламинарном потоке. При ЦДК выявляется точечная мозаичность потока в области бифуркации или сужения.

Отличие доплерограмм сосудов головы и шеи от доплерограмм конечностей заключается в том, что диастолическая фаза на доплерограммах артерий брахиоцефальной системы никогда не бывает ниже 0 (не опускается ниже *base line*). Это связано с особенностями кровоснабжения головного мозга. При этом на доплерограммах сосудов системы ВСА диастолическая фаза выше, а системы НСА – ниже.

С методологической точки зрения необходимо подчеркнуть, что измерения, ограничивающиеся КИМ общей сонной артерии, в основном отражают гипертрофию медиа. Поэтому для оценки атеросклеротических изменений необходимо также анализировать область бифуркации (в участке, в наибольшей степени подверженном отрицательному гемодинамическому воздействию повышенного артериального давления [АД] и развитию атеросклероза) и определять изменение числа бляшек.

Ремоделирование с точки зрения патофизиологии означает обретение новой функции биологической структурой [2, 5].

Суть ремоделирования заключается в способности органа изменять структуру и геометрию в ответ на длительное воздействие патологических стимулов. Значимость толщины КИМ как фактора риска развития сосудистых катастроф в настоящее время достаточно не определена [6].

Ремоделирование сосудов начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих

гуморальных факторов. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на прямое повреждение, в том числе токсичными веществами и метаболитами, на воздействие атерогенных факторов или изменение гемодинамической нагрузки. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций (проводящей и/или демпфирующей), что последовательно ведет к расстройству кровообращения органов и нарушению их функций [2, 5].

Различают концентрическое ремоделирование, при котором уменьшается просвет сосуда, и эксцентрическое, при котором просвет увеличивается. В отношении сосудистой массы выделяют гипотрофический, эутрофический и гипертрофический типы ремоделирования в зависимости от снижения, отсутствия изменений или увеличения клеточных компонентов (рис. 3) [7].

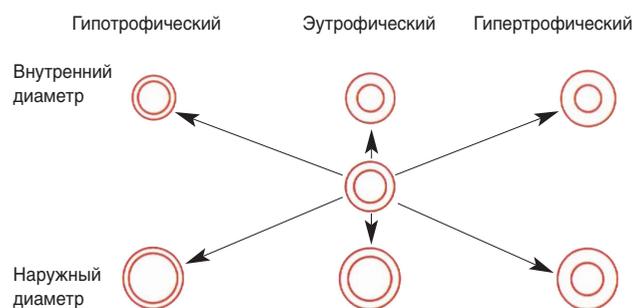


Рис. 3. Типы ремоделирования сосудов [7]

Не все формы ремоделирования являются отображением патологического процесса и не все формы связаны с ухудшением тока крови в кровоснабжаемых отделах. Происходящие структурные и даже количественные изменения на самом деле показывают длительный процесс адаптации сосудистой системы к изменениям сердечного выброса. Результат хронической перегрузки давлением участков артериальных сосудов (в частности, на уровне периферических сосудов) проявляется значительными изменениями геометрии и архитектоники сосудов.

Наиболее значимые патофизиологические аспекты изменений затрагивают мелкие сосуды.

Согласно закону Пуайзеля, детерминантами артериального сопротивления являются вязкость крови, длина и калибр сосуда. Но так как длина сосуда и вязкость крови являются относительно постоянными величинами, размер сосуда может изменяться в результате резких изменений тонуса или вследствие длительного процесса ремоделирования. Свойства стенки сосуда зависят от двух характеристик:

- растяжимости (прямо пропорциональной давлению и радиусу и обратно пропорциональной толщине стенки);
- напряжению сдвига (комплекс сил, действующих на сосудистую стенку в результате тока крови).

Изменения радиуса и толщины стенки поддерживают эти две величины в относительно постоянном состоянии (рис. 4) [8, 9].

При повышенном токе крови радиус сосуда увеличивается для снижения напряжения сосудистой стенки. При высоком внутрисосудистом давлении компенсаторно увеличивается толщина сосуда и уменьшается диаметр.

С одной стороны, увеличение толщины сосудистой стенки снижает растяжимость и сохраняет поток крови. С другой стороны, эффект прогрессирующего уменьшения внутреннего диаметра заключается в снижении доставки крови к тканям, что приводит к повреждению органа. Эти эффекты более выражены на уровне почек, так как они приводят к дальнейшему повышению напряжения артериол и самоподдержанию прогрессирования заболевания.

Концентрическое сосудистое ремоделирование обычно развивается при повышенном внутрисосудистом давлении или снижении тока крови, в то время как эксцентрическое ремоделирование развивается при повышении тока крови [10].

Гистологическими характеристиками эксцентрического ремоделирования являются: истончение стенки сосуда, снижение гладкомышечного компонента медиа, уменьшение экстрацеллюлярного матрикса и снижение отношения толщины стенки сосуда и внутреннего диаметра [11]. При этом варианте ремоделирования сосудов выявляют дегенеративные изменения медиа с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическое утолщение интимы, фрагментацию эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцинозом медиа и изменения экстрацеллюлярного матрикса [12].

У больных с АГ часто выявляются структурные изменения сосуда, преимущественно по гипертрофическому типу [13]. Происходит увеличение массы кровеносного сосуда за счет утолщения его мышечного слоя (медиа) и/или субэндотелиальных слоев интимы вследствие увеличения количества ГМК (гиперплазия) в сосудах крупного и среднего калибра или клеточной массы (гипертрофия) в резистивных сосудах, а также сочетания этих процессов [2, 5].

Увеличение толщины КИМ, как правило, процесс сопряженный и связанный с активацией, пролиферацией и миграцией ГМК, а также с перестройкой клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Его результатом является увеличение толщины сосудистой стенки, при этом эластические свойства артерий снижаются, развивается их жесткость, ригидность.

Отношение толщины стенки к просвету сосуда увеличивается, происходит сужение сосуда, ведущее к развитию гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

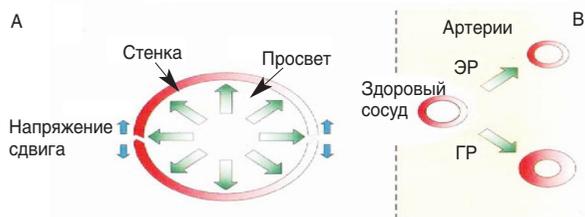


Рис. 4. Адаптационные механизмы ремоделирования артерий при АГ [9]

Примечания: структура артерий адаптируется в соответствии с измененным током крови. Это может происходить как в физиологических (например, соматический рост), так и в патологических условиях – при АГ, когда, согласно закону Лапласа, повышенное АД оказывает большее давление на сосуды и соответственно повышается напряжение сосудистой стенки. Большее напряжение сосудистой стенки приводит к увеличению пристеночного давления, которое может быть нормализовано путем утолщения сосудистой стенки (гипертрофическое ремоделирование – ГР), уменьшения внутреннего диаметра (эутрофическое ремоделирование – ЭР) или обоих вариантов одновременно.

Сочетание диффузной дилатации артерий гипертрофии больших проводящих артерий и жесткости артериальной стенки характеризуется как артериосклероз [14].

Чаще всего в условиях определенной патологии ремоделирование сосудов определяет доминирующий причинный фактор: длительная АГ, атеросклероз, сердечная недостаточность.

Поражение сосудов при АГ включает дисфункцию эндотелия, утолщение КИМ крупных артерий, прежде всего сонных, и впоследствии развитие и прогрессирование атеросклероза.

В работах В. Folkow впервые показана роль структурных изменений сосудистой стенки, преимущественно артериол и капилляров, в повышении периферического сопротивления при АГ, причиной которых является ремоделирование [15-17].

J.D. Ollerenshaw et al. создали экспериментальную модель, позволившую доказать значимость механического влияния гипертензии на стенку сосуда [18]. Они использовали искусственно созданную коарктацию аорты, чтобы отдельно оценить вклад механических и гуморальных факторов в развитие гипертрофии сосудов. В этой модели АД выше сужения было значительно повышенным, а ниже места сужения – относительно нормальным. И хотя аорта ниже места сужения была подвержена влиянию тех же гуморальных факторов, что и участок аорты выше сужения, развитие гипертрофии стенки сосуда только в области высокого давления свидетельствует, что именно механический стимул является одним из пусковых механизмов в развитии гипертрофии сосуда. Указанная работа была одной из первых, подтвердивших значимость механических факторов в процессе гипертрофии сосудистой стенки.

Толщина КИМ в сонных артериях – один из независимых факторов риска развития транзиторных ишемических атак и инсульта [19, 20]. Чем она больше, тем выше вероятность развития инсульта.

Подтверждение компенсаторной роли утолщения КИМ для обеспечения адекватности кровотока и зависимости толщины просвета сонной артерии от толщины КИМ получены в ходе исследования, проведенного R. Kazmierski et al. [21]. После проведения УЗИ общих сонных артерий у 233 пациентов ученые обнаружили, что увеличение индекса интима-медиа общей сонной артерии до 1,2 мм сопровождается пропорциональным увеличением просвета сосуда. Дальнейший рост индекса (> 1,3 мм) ведет к обратному процессу – концентрическому сужению просвета артерии.

Дуплексное сканирование сонных артерий, проведенное в ходе исследования ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), выявило нормальное значение индекса интима-медиа у 1% обследованных, в 17% случаев было обнаружено утолщение КИМ, в 82% – наличие атеросклеротических бляшек.

Изменение структуры сосудистой стенки по гипертрофическому типу может приводить к развитию атеросклероза с последующим исходом в ишемическую болезнь сердца и/или ишемический инсульт (атеротромботический тип). Истончение стенки сосуда в результате изменения структуры базальной мембраны и коллагенового матрикса ведет к появлению микроаневризм и может служить причиной развития геморрагического инсульта [22].

В настоящее время данные о корреляционной связи между значением индекса интима-медиа и риском развития геморрагического инсульта недостаточны, требуется проведение дополнительных исследований [23]. Однако имеются работы, демонстрирующие связь между типом ишемического инсульта, его локализацией, размером очага ишемического повреждения и индексом интима-медиа [24-26].

Ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий (определяемые с помощью УЗИ сонных артерий в В-режиме) вошли в Европейские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ как одна из характеристик поражения органов-мишеней [27].

В качестве нормы экспертами Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в 2007 г. выбраны значения толщины стенки < 0,9 мм, утолщение КИМ 0,9-1,3 мм, а критерием бляшки обозначен КИМ, равный 1,3 мм. За бляшку принимается фокальное утолщение стенки артерии со стороны просвета высотой > 1,3 мм. При их анализе учитывается размер, локализация, форма, структура, эхогенность. Размер бляшек определяется вручную при помощи электронного штангенциркуля [27].

Установлена тесная взаимосвязь увеличения КИМ с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений, особенно при наличии АГ. Так, по данным M. Vots et al. (Роттердамское исследование) [28], утолщение КИМ уже в диапазоне нормальных значений (0,75-0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. В исследовании ARIC был установлен рост частоты развития ишемической болезни сердца в 4,3 раза у мужчин и 19,5 раза у женщин при увеличении КИМ в диапазоне 0,6-1 мм [29]. Тесная взаимосвязь утолщения стенки сонной артерии и риска развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений [28, 29] ассоциируется с высокой частотой встречаемости повышенных значений КИМ у бессимптомных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. A. Favre et al. [30] показали, что у 2 142 пациентов без признаков атеросклеротического заболевания, но с двумя факторами риска, такими как семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, дислипидемия, сахарный диабет, избыточная масса тела, курение, низкая физическая активность увеличение КИМ и атеросклеротические бляшки выявлены в 59,3% случаев. Иными словами, высокая прогностическая значимость увеличения КИМ (часто отмечаемая у бессимптомных больных) должна определить высокую потребность в выполнении УЗИ сонных артерий.

В современных рекомендациях УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий входит в число только дополнительных исследований, а не тех, выполнение которых обязательно для каждого пациента с АГ. Более того, при стратификации риска выявления более трех факторов риска (как правило, у больных с АГ выявляется несколько факторов) уже при высоком нормальном АД позволяет отнести пациента в группу высокого риска.

Ремоделирование сосудистой стенки является сложным полиэтиологическим процессом, влияя на отдельные звенья которого возможно предотвращение многих осложнений АГ и атеросклероза, снижение риска развития цереброваскулярных заболеваний, занимающих лидирующую позицию среди причин смертности

населения. Поэтому определение КИМ имеет диагностическое значение для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов и практическое значение как предиктора сосудистых катастроф у пациентов с АГ и атеросклерозом.

## Литература

1. Levy B.I., Safar M.E. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy // Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl. — 1992. — Vol. 19. — P. 33-37.
2. Dzau V.J., Gibbons G.H. Vascular remodeling: mechanisms and implications // J Cardiovasc Pharmacol. — 1993. — Vol. 21 (suppl. I). — S1-S5.
3. Castro S. Pathophysiology of arterial disease // One way S.r.l. — Italy. — 2007. — 48 p.
4. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. — 1986. — Vol. 74. — P. 1399-1406.
5. Gibbons H.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling // N Engl J Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1431-1438.
6. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim intima-media thickness Consensus // 13th European Stroke Conference, Mannheim Germany. — Cerebrovasc Dis. — 2004. — Vol. 18 (4). — P. 346-349.
7. Mulvany M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? // Cardiovascular Research. — 1999. — Vol. 41. — P. 9-13.
8. Iton H., Kazuwa N. Vascular stress response and endothelial vasoactive factors for vascular remodelling // Diabetes Res Clin Pract. — 1999. — Vol. 45 (2-3). — P. 83-88.
9. Mayet J., Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // Heart. — 2003. — Vol. 89 (9). — P. 1104-1109.
10. Ward M.R., Pasterkamp G., Yeung A.C., Borst C. Arterial remodelling. Mechanism and implications // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 1186-1191.
11. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 312-318.
12. Avolio A., Cben S.G., Wang R.P. et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community // Circulation. — 1983. — Vol. 68. — P. 50-58.
13. Walsh K., Smith R.C., Kim H.S. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture // Circ Res. — 2000. — Vol. 87(3). — P. 184-188.
14. O'Rourke M. F. Mechanical principles in arterial disease // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 2-9.
15. Boudier S.H. Arteriolar and capillary remodelling in hypertension. // Drugs. — 1999. — Vol. 59. — P. 37-40.
16. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension // Physiol Rev. — 1982. — Vol. 62. — P. 347-504.
17. Folkow B. The «structural factor» in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels in: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press, Ltd. — 1990. — P. 565-581.
18. Ollerenshaw J.D., Heagerty A.M., West P.W., Swales J.D. The effects of coarctation hypertension upon vascular inositol phospholipids hydrolysis in Wistar rats // J Hypertension. — 1988. — Vol. 6. — P. 733-738.
19. Dempsey R.J., Diana A.L., Moore R.W. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk // Neurosurgery. — 1990. — Vol. 27 (3). — P. 343-348.
20. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association. — Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 280.
21. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M., Kozubski W. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria // J Neuroimaging. — 2004. — Vol. 14. — P. 258-264.

*Полный список литературы, включающий 30 пунктов, находится в редакции.*



Від національного  
виробника

Тромболітична терапія  
з доведеною клінічною ефективністю

# ФАРМАКІНАЗА™

стрептокіназа

**Встигнути  
допомогти!**



Тромболітична терапія є лікуванням вибору, якщо первинна коронарна інтервенція не може бути проведена своєчасно (максимально 90 хвилин з моменту первинного контакту з лікарем), особливо в перші 3 години з моменту виникнення симптомів хвороби в пацієнта.\*

**Єдиний вітчизняний  
препарат стрептокінази — Фармакіназа  
1 500 000 МО та 750 000 МО флакони №1**

\* European Society of Cardiology, 2005 (Європейське кардіологічне товариство, 2005).

Р.п. № UA/0759/01/01, UA/0759/02/01

Виробник ВАТ «Фармак», Україна, 04080, Київ, вул. Фрунзе, 63  
Тел./факс: (044) 239-19-44, [www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

Фармак®

Н.А. Шаповалов, И.Т. Котилевская, А.А. Баранишин, А.Б. Строило, П.В. Мирошниченко, Е.А. Волощук, П.И. Потапенко, А.Н. Чуканов, Т.Н. Шаповалов, Луганская областная клиническая больница

## К вопросу диагностики и лечения тромбоэмболии легочной артерии в практике многопрофильного стационара

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия тромбом или эмболом ствола одной или нескольких ветвей легочной артерии. ТЭЛА – составная часть синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен (чаще тромбоза вен малого таза и глубоких вен нижних конечностей), поэтому в зарубежной практике эти два заболевания объединяют под общим названием – «венозный тромбоэмболизм» [4, 5, 8].

ТЭЛА продолжает оставаться наиболее сложной проблемой практической медицины, в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний она занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта. В экономически развитых странах от ТЭЛА ежегодно умирает 0,1% населения [8-10]. Внезапность, высокая смертность, трудности диагностики и большая частота диагностических ошибок требуют дальнейшей оптимизации методов диагностики и лечения данной патологии. Так, метаанализ 12 исследований, связанных с аутопсией, показал, что более половины всех случаев даже больших ТЭЛА не диагностируются клиницистами [1]. Смертность при нелеченной ТЭЛА составляет 25-30%, а при проведении адекватного лечения уменьшается до 3-8% [2]. При этом у 67% больных с фатальным исходом заболевания смерть наступает в течение первого часа после появления симптомов эмболии [3]. До 85% случаев ТЭЛА обусловлена острым венозным тромбоэмболизмом из системы нижней полых вен [4].

### Материалы и методы исследования

В исследовании была проанализирована эффективность некоторых методов диагностики и специфического лечения в условиях областной больницы за период с 2005 по 2008 г. Наблюдались 115 пациентов с подозрением на ТЭЛА в возрасте 17-78 лет.

При поступлении у данной группы пациентов имели место следующие клинические синдромы: легочно-плевральный, кардинальный, абдоминальный и церебральный. Наиболее часто встречались клинические симптомы: одышка – 92%, тахикардия – 91%, боль в грудной клетке – 72%, кашель – 52%, коллапс – 10%, кровохарканье – 36%. Клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей отмечались у 82 (71,3%), вен верхних конечностей – у 2 (1,7%).

В диагностике ТЭЛА использовались: ЭКГ, обзорная рентгенография органов грудной клетки, спиральная компьютерная ангиография (КТА), дуплексное сканирование венозной системы и флебография.

Рутинные ЭКГ-исследования до сих пор сохраняют диагностическую значимость. Перегрузка правых отделов сердца сопровождалась следующими изменениями на ЭКГ: SIQIII – поворот сердца вокруг поперечной оси; переходная зона V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub> – поворот сердца вокруг продольной оси; элевация сегмента ST в отведениях III, aVF, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> с отрицательным зубцом T; впервые возникшая острая блокада правой ножки пучка Гиса или ее усиление, перегрузка правого предсердия – зубец P-pulmonale в отведениях III, aVF. В дифференциально-диагностическом плане трактовка ЭКГ-изменений требовала в каждом случае исключения острого инфаркта миокарда, прежде всего нижней локализации.

Рентгенологические признаки отличаются многообразием и, зачастую, неспецифичностью. У 38 больных изменений на рентгенограммах не отмечалось. Типичная треугольная тень зоны инфаркта выявлена у 3 пациентов, экссудативный плеврит – у 18, высокое стояние диафрагмы – у 28. Неспецифичность многих рутинных методов исследования требовала повторения их в динамике.

Однако прямые признаки ТЭЛА – дефекты наполнения легочных артерий – удалось выявить только при проведении спиральной компьютерной ангиопульмонографии. Тромбоэмболия в систему ЛА выявлена у 94 (81,7%) пациентов. Из них в двух случаях после эпизода ТЭЛА развился ишемический инсульт в системе левой средней мозговой артерии. Прямые признаки ТЭЛА (эмболы с тотальной или субтотальной обструкцией ветвей ЛА) имели место в 56 случаях, пристеночные эмболы – в 16. Эмболы в долевых и сегментарных артериях – в 22 случаях. Косвенные признаки ТЭЛА (инфаркт, плеврит, ателектаз) отмечались у 36 пациентов. У 21 пациента признаков ТЭЛА не выявлено.

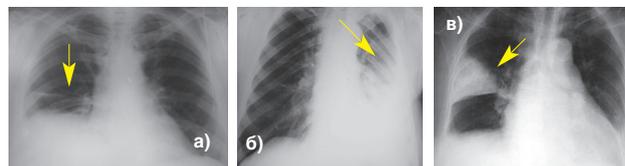
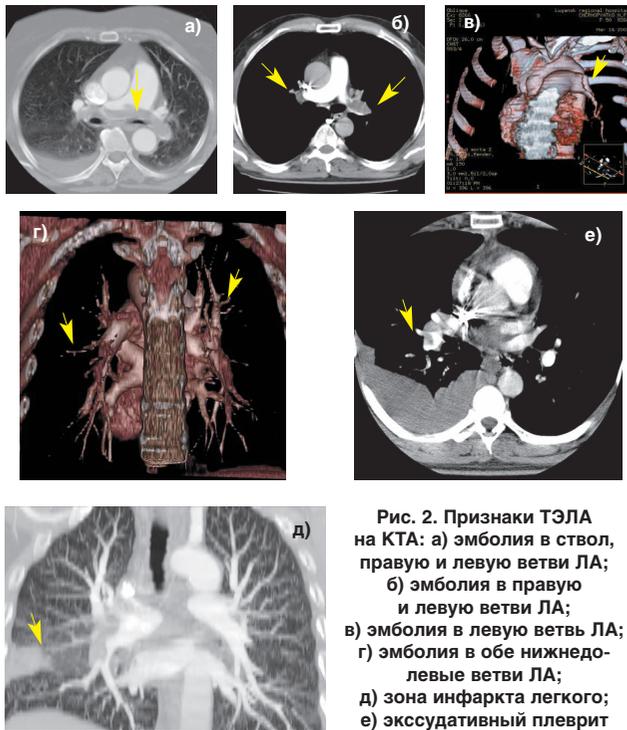


Рис. 1. Рентгенография ОГК: а) высокое стояние диафрагмы, дисковидный ателектаз справа; б) экссудативный плеврит слева; в) треугольная тень зоны инфаркт-пневмонии



**Рис. 2. Признаки ТЭЛА на КТА:** а) эмболия в ствол, правую и левую ветви ЛА; б) эмболия в правую и левую ветви ЛА; в) эмболия в левую ветвь ЛА; г) эмболия в обе нижнедолевые ветви ЛА; д) зона инфаркта легкого; е) экссудативный плеврит

### Основные принципы лечения

Основные принципы лечения ТЭЛА направлены на нормализацию (улучшение) перфузии легких и предотвращение развития тяжелой хронической постэмболической легочной гипертензии и включает в себя следующий комплекс мероприятий:

1. Стабилизация витальных функций организма – коррекция гемодинамических расстройств, сердечно-легочная реанимация, адекватное обезболивание, нормализация газообмена.

2. Восстановление кровотока по системе легочных артерий:

- наиболее приемлемо проведение в пределах терапевтического окна (до 14 суток от начала заболевания) тромболиза, показаниями к которому являются:

- массивная ТЭЛА с признаками шока;
- субмассивная ТЭЛА с острой правожелудочковой недостаточностью или выраженной легочной гипертензией;

- нефракционированный гепарин (НФГ): внутривенно болюсно в дозе 80 ед./кг (5-6 тыс. ед.), затем инфузия в дозе 18-20 ед./кг/ч (1 тыс. ед./ч); контроль активированного частичного тромбопластинового времени – 50-75 с; длительность терапии НФГ зависит от тяжести состояния с последующим переходом на непрямые антикоагулянты;

- низкомолекулярные гепарины: надропарин в дозе 95-100 МЕ/кг 2 раза в сутки; дальтепарин по 120 МЕ/кг 2 раза в сутки; эноксапарин в дозе 1 мг/кг (0,6-0,8 мл) 2 раза в сутки; бемипарин натрий 3500 МЕ 1 раз в сутки; допустимо их применение в отсутствии гипотонии или шока, а также для первичной и вторичной профилактики.

3. Симптоматическая терапия: антибактериальная, муколитики, бронхолитики, анальгетики, мочегонные, АПФ.

Лечение пациентов с ТЭЛА проводилось согласно вышеуказанным рекомендациям. С 2007 г. при проведении

тромболиза использовался препарат фармакиназа (стрептокиназа) компании «Фармак» по следующей схеме:

- в течение 30 минут инфузия в дозе 300 тыс. МЕ в 100 мл 0,9% раствора NaCl с предшествующим введением 12-16 мг дексаметазона;

- затем инфузия в дозе 100 тыс. МЕ/ч в течение 48-72 часов с контролем показателей свертывания;

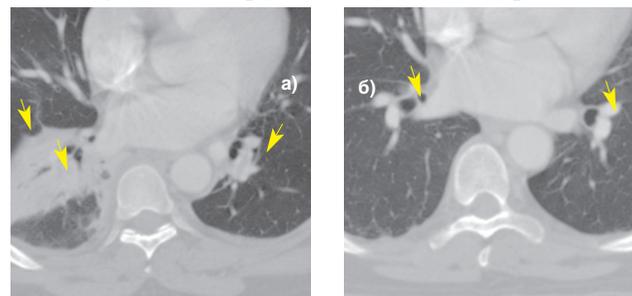
- после окончания инфузии фармакиназы – введение НФГ в дозе 20 тыс. ед./сут с переходом на прием непрямым антикоагулянтов под контролем МНО, протромбинового индекса.

**Клинический случай.** Больная Л., 52 года, переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии Луганской областной клинической больницы из районного хирургического отделения на 5-е сутки от начала заболевания с диагнозом острый восходящий бедренно-подколенный эмболенгенный флеботромбоз слева. Двухсторонняя инфаркт-пневмония? При поступлении состояние больной тяжелое. Клинически – выраженный легочно-плевральный симптомокомплекс. ЭКГ: специфических изменений нет. На ЭхоКГ: фракция выброса – 62%, расширение правых камер сердца отсутствует, минимальная регургитация на трехстворчатом клапане. Давление в ЛА – 26 мм рт. ст. Обзорная рентгенография ОГК: патологии не выявлено. КТА легочной артерии: эмболия в правую и левую нижнедолевые ветви ЛА, двухсторонняя нижнедолевая инфаркт-пневмония. Таким образом, диагноз ТЭЛА был подтвержден только во время проведения КТА. Больная переведена в отделение интенсивной терапии № 2, где был проведен тромболизис с использованием фармакиназы по вышеуказанной методике с последующим переходом на непрямым антикоагулянты. После проведенного лечения состояние пациентки улучшилось. Через 8 суток была выполнена контрольная КТА – кровоток в ветвях ЛА восстановлен полностью, дефектов наполнения нет, инфаркт-пневмония с положительной динамикой.

Больная выписана из отделения в удовлетворительном состоянии.

### Результаты исследования и их обсуждение

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью состояния, но и трудностями своевременной диагностики этого осложнения. В частности, в 50-80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а во многих случаях ставится лишь предположительный диагноз [5]. В диагностическом плане такие исследования, как ЭКГ и рентгенография ОГК все же недостаточно информативны. Перегрузка правых отделов может быть обусловлена хроническими неспецифическими



**Рис. 3. КТА больной Л.:** а) эмболия в обе нижнедолевые ветви ЛА, правосторонняя инфаркт-пневмония до тромболиза; б) контрольная КТА после тромболиза

заболеваниями легких, субкомпенсированным и декомпенсированным легочным сердцем [6]. Рентгенологическая картина, присущая ТЭЛА, неспецифична и требует дифференциальной диагностики с пневмонией, онкологическими заболеваниями легких. Классическая клиновидная тень на рентгенограммах наблюдается достаточно редко. Повышение достоверности подобных исследований возможно только в динамике и требует достаточно длительного времени.

В последнее время отмечается высокая диагностическая значимость спиральной компьютерной ангиопульмонографии при обследовании пациентов с подозрением на ТЭЛА [7]. По нашим данным, достоверные признаки ТЭЛА выявлены у 84,1% пациентов. Использование КТА позволило нам полностью отказаться от катетеризационной ангиопульмонографии.

В медикаментозном специфическом лечении ТЭЛА в последние годы прочные позиции занимает тромболитическое. Согласно нашим данным, наибольший эффект достигается в первые 14 суток от момента эпизода тромбоэмболии. Тщательная оценка сопутствующей патологии и противопоказаний позволяет избежать тяжелых осложнений.

### Выводы

1. «Золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА является спиральная компьютерная ангиопульмонография.
2. Тромболитическая терапия препаратом фармакиназа (стрептокиназа) компании «Фармак» является эффективным методом лечения больных с субмассивной формой ТЭЛА.

### Литература

1. Morpurgo M., Schmid C., Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases // *Int J Cardiol.* — 1988. — Vol. 65 (suppl I). — P. S79-S82.
2. Goldhaber S.Z., Morpurgo M. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ISFC Task Force // *JAMA.* — 1992. — Vol. 268. — P. 1727-1733.
3. Layish D.T., Tapson V.F. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 218-224.
4. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др.; Под ред. В.С. Савельева. — М., Медицина. — 2001. — 664 с.
5. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика // *Русский медицинский журнал.* — 1998. — Т. 6. — № 16. — С. 1036-1047.
6. Acula R., Hasan S.P., Alhassen M. et al. Right-sided EKG in pulmonary embolism // *J Natl Med Assoc.* — 2003. — Vol. 95. — № 8. — P. 714-7.
7. Collomb P. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT / P. Collomb P.J. Paramelle, O. Calaque, J.L. Bosson et al. // *Eur Rad.* — 2003. — Vol. 13. — № 7. — P. 1508-15345.
8. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology // *Europ Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1301-1336.
9. Darryl Y. S. Pulmonary Disease (ed.): In F. S. Dongard (ed.): *Current: Critical Care Diagnosis & Treatment — US — a large medical book.* — First Edition. — P. 496.
10. Котельников М.В. Тромбоэмболия легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению). — М., 2002.

\*\*\*



Академия медицинских наук Украины  
Министерство здравоохранения Украины  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»

## XI Международная конференция «Новые стратегии в неврологии»

Академия медицинских наук Украины совместно в Российской академии медицинских наук при участии ведущих ученых из стран дальнего зарубежья (Германия, Испания, Франция, Израиль, Сирия) с 26 по 29 апреля 2009 г. проводит в г. Судак (АР Крым, Украина) XI Международную конференцию «Новые стратегии в неврологии».

Основными научными направлениями, обсуждаемыми на конференции, будут новые стратегии патогенеза, профилактики и лечения атеросклероза, артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний. Будут представлены современные нейрохирургические возможности в лечении сосудистой патологии мозга. Особое внимание будет уделено роли кардиальной патологии в развитии инсульта, тактике ведения острого и восстановительного периодов инсульта. На секционных заседаниях конференции будут рассмотрены современные представления о патогенетических механизмах клинической гетерогенности нейроинфекционного поражения центральной и периферической нервной системы, а также представлены рекомендации по лечению. В рамках конференции будет работать выставка ведущих фармацевтических фирм, медицинского и реабилитационного оборудования.

Конференция будет проводиться на базе ТОК «Судак» (АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89, тел. 8-06566-21033). Организационный взнос для слушателей — 100 грн.

За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет:

04114, г. Киев, ул. Вышгородская 67, Институт геронтологии АМН Украины

Тел. (044) 431 05 47, тел./факс (044) 430 40 27

e-mail: stroke\_kiev@mail.ru

Секретарь — Шульженко Дина Владимировна (+38-06799-40573).

# Хірургічне лікування облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок

**Х**ворий П., 1944 року народження, госпіталізований у відділення судинної хірургії з діагнозом облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, оклюзія аорто-стегнового сегмента зліва, стегно-підколінного – справа, стеноз клубового сегмента справа, ішемія зліва III ступеня, справа – II-III ступеня. Було виконано аортографію та артеріографію нижніх кінцівок.

**Висновок:** зліва загальна клубова артерія закрита від аорти. На стегні загальна та глибока стегнові артерії прохідні, потоншені. Поверхнева артерія стегна оклюзована; підколінна та гомілкові – прохідні. Справа клубовий сегмент прохідний з субтотальними стенозами зовнішньої клубової артерії; загальна та глибока артерії стегна прохідні. Поверхнева артерія стегна оклюзована, підколінна та гомілкові – прохідні. За даними артеріографії показано оперативне лікування – аорто-глибоко-стегнове біфуркаційне алошунтування.

**Хід і особливості операції.** Із латерального доступу в паху зліва виділено та взято в турнікети загальну, глибоку і поверхневу стегнові артерії. Останні не пульсують. Глибоку артерію стегна виділено до другого ділення. Із параректального доступу зліва позаочеревинно виділена та взята в турнікети загальна клубова артерія (м'яка, тромбована). Перетиснуто турнікети. Здійснено поздовжню артеріотомію, тромбектомію з початкового відділу клубової артерії, центральний кровотік слабкий. Під час виконання цих втручань затромбувалась загальна клубова артерія справа. Загальна клубова артерія зліва перев'язана, прошита. Виділено та взято в турнікети артерії в паху справа. Вони не пульсують. Загальна стегнова артерія тромбована, стеноз гирла глибокої артерії стегна, поверхнева стегнова артерія оклюзована. Поздовжня артеріотомія загальної стегнової артерії з переходом на глибоку артерію стегна до другого ділення. Пряма та непряма тромбектомія. Ретроградний кровотік із глибокої артерії стегна краплями. Аорта перетиснута вище нижньої брижової артерії. Поздовжня аортотомія, відкрита тромбendarтеректомія. Біфуркаційний протез ПТФЕ 14\*7\*7 пришито до аорти. Позаочеревинно проведено в обидва пахи і пришито бранші алопротезу до глибоких артерій стегна за типом кінець протезу у бік артерій. Рани дреновано: з позаочеревинного простору – трубчастогумовим дренажем, в паху – гумовими дренажами.

**Перша доба після операції.** Загальний стан хворого середньої тяжкості. Скарги на відчуття затерпання, біль, обмеження активних рухів у суглобах правої нижньої кінцівки. Біль дещо зменшується при опусканні ноги з ліжка. Порушення сну через перераховані вище скарги.

**Локальний статус.** Пульсація з обох сторін чітка в паху. Ліва нижня кінцівка тепла на дотик, хворий може здійснювати активні рухи в повному обсязі. Права ступня та литка бліді, холодні на дотик. Стегно та частина сідниці – мармурово-синюшні. На дотик стегно тепле. Пальпація стегна, сідниці та гомілки болюча. Чутливість на кінцівці знижена, особливо на стегні та сідниці. Перед оглядом нога спущена з ліжка.

Хворого вирішено взяти на ревізію алопротезу стегнових артерій справа.

Знято шви з рани в паху справа. Алопротез пульсує. Виділено та поперечно розсічено глибоку артерію нижче протеза, заведено балонний катетер, тромбів немає. Артерію ушито. Вирішено зробити тромбектомію із загальної та внутрішньої клубових артерій справа. Справа позаочеревинно виділені загальна, внутрішня та зовнішня клубові артерії. Вони тромбовані. Зовнішня клубова артерія перев'язана. Проведено поперечну артеріотомію загальної клубової артерії над діленням. Здійснено тромбектомію із внутрішньої та загальної клубових артерій, отримано задовільний центральний і ретроградний кровотік. Ушито артерію. Внутрішня клубова артерія пульсує. Здійснено ревізію підколінної артерії справа – вона практично оклюзована. Рани ушито. Під час ушивання ран виявлено кровотечу дренажем з позаочеревинного простору зліва. Коли були зняті шви, виявлено кровотечу з ушитої лівої загальної клубової артерії. Її ушито безперервним швом атравматичною ниткою. У межах рани сухо. Накладено шви на рани.

**Друга доба після операції.** Явища ішемії правої нижньої кінцівки зменшилися. Нога на ліжку, активні рухи в суглобах у повному обсязі. Синюшність зійшла. Зберігається незначне зниження чутливості правої нижньої кінцівки та відчуття затерпання. Через її ішемію виникли крайові некрози шкіри ран у паху, які пізніше були висічені, накладено вторинні шви. Хворого було виписано на дев'янадцяту добу після операції в задовільному стані.

**Динамічний огляд через місяць.** Пульсація в паху з обох сторін чітка. Рани загоїлися. Рухи в суглобах обох нижніх кінцівок відновилися в повному обсязі. Чутливість правої нижньої кінцівки повністю відновилася. Хворий відмічає незначне затерпання правого стегна.

## Висновки

У разі тромбозів внутрішніх клубових артерій під час біфуркаційного аорто-стегнового алошунтування, протезування доцільне виконання тромбектомій із загальних і внутрішніх клубових артерій для компенсації кровотоку в нижніх кінцівках та сідницях.

В.М. Зелений, В.І. Лавський, М.Є. Саніна, О.С. Федорченко,  
Н.І. Німчук, Г.В. Шендерук, А.М. Дорохова,  
Чернігівський геріатричний пансіонат, Вузлова лікарня, м. Чернігів

# Корекція церебральних порушень при дисциркуляторній енцефалопатії у пацієнтів похилого віку

*Всі люди хочуть жити довго, але ніхто не хоче бути старим.*

Джонатан Свіфт

Сьогодні до найпоширеніших хвороб в Україні належать неврологічні захворювання, розповсюдженість яких в останні роки значно зросла. Серед них перше місце посідають цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). У 2007 р. зареєстровано 117 564 особи з різними формами ЦВЗ, що на 100 тис. населення становить 8 219,3. За останні 10 років кількість хворих на ЦВЗ в нашій країні зросла вдвічі. Поширення цереброваскулярної патології відбулося за рахунок збільшення хронічних повільно прогресуючих форм ЦВЗ – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ [16].

Згідно з епідеміологічними даними, ДЕ становлять до 67% у структурі ЦВЗ. Із них 15-20% випадків зумовлені кардіогенною патологією, 47-55% – атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) [1].

Особливого значення розлади мозкового кровообігу набувають у пацієнтів похилого і старечого віку. В осіб цієї вікової групи залежність мозкового кровообігу від стану системної гемодинаміки стає ще більш значимою, враховуючи процеси старіння нервової, дихальної та серцево-судинної систем, що призводить до розвитку або посилення гіпоксії мозку. Сама ж по собі гіпоксія мозку лежить в основі подальшого пошкодження механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу [22].

Дисциркуляторна енцефалопатія – це цереброваскулярна патологія, що розвивається при множинних вогнищевих або дифузних ураженнях мозку [12], в основі яких лежить недостатність кровообігу судин головного мозку [22].

Основні причини розвитку ДЕ:

- стенозуюче ураження магістральних артерій голови, зумовлене атеросклерозом, рідше – внаслідок артеріїту, фіброзно-м'язової дисплазії, екстравасальної компресії, генетично детермінованих синдромів тощо;
- порушення прохідності дрібних артерій у хворих з АГ та цукровим діабетом (Т. Кагаранайотидес et al., 2004).

У результаті звуження церебральних артерій розвивається хронічна ішемія головного мозку. Вплив гострої і хронічної ішемії на мозкову тканину значною мірою визначається адекватністю трофічного забезпечення (Є.І. Гусев, В.І. Скворцова, 2001).

Із віком зменшуються компенсаторні можливості організму до гіпоксії як із боку серцево-судинної системи, так і головного мозку, механізми яких регулюються різними біологічно активними речовинами. Встановлено, що інтенсивність вироблення мозкового фактора росту нервової тканини (BDNF) значною мірою залежить від віку та рівня артеріального тиску (АТ), при цьому вік та підвищений АТ негативно впливають на вироблення BDNF (Т. Jee et al., 2004).

При хронічній ішемії в мозковій речовині відбуваються значні патобіохімічні та патофізіологічні зміни, які в результаті призводять до загибелі клітин головного мозку. Процеси індукції апоптозу сьогодні вважають провідними в патогенезі загибелі клітин білої речовини великих півкуль в умовах хронічної гіпоперфузії (Н. Tomimoto et al., 2003). Крім цього, описано й інші механізми апоптозу, а також форми загибелі нейронів, які характеризуються ознаками некротичної та апоптичної загибелі – апонекроз (J. Formigi et al., 2000; A. Jakovlev et al., 2004).

Літературні дані свідчать, що важливим механізмом пошкодження мозкової речовини в умовах хронічної ішемії є збільшення продукції деяких цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (М. Masumura et al., 2001).

Як згадувалося вище, з віком залежність кровообігу від стану системної гемодинаміки стає все більшою. В умовах патології лівого шлуночка зменшується серцевий викид, таким чином знижується рівень об'ємного кровотоку в магістральних артеріях голови. На фоні поєданого ураження магістральних судин найбільшої клінічної значимості набуває стан внутрішньо-мозкової гемодинаміки і можливостей коллатерального кровообігу на рівні судин Вілізієвого кола. У пацієнтів з вираженою неврологічною симптоматикою нерідко виявляється порушення функціонування як передніх, так і задніх сполучних артерій, що призводить до декомпенсації, хронічної судинної мозкової недостатності в осіб похилого віку при погіршенні системної гемодинаміки [22].

Патогенез ураження церебральних структур при хронічних судинних захворюваннях головного мозку та формування ДЕ полягає в поступовому зростанні комплексу патобіохімічних розладів, зумовлених зниженням рівня кисню в артеріальній крові (гіпоксемії), з одного боку, та дією інтермедіаторів недоокисленого

кисню (оксидантним стресом) – з іншого. У результаті цих патологічних процесів у головному мозку виникають порушення корково-стріарних та корково-стовбурових зв'язків, які й викликають клінічні прояви ДЕ у вигляді суб'єктивної та об'єктивної симптоматики [2].

Діагноз ДЕ встановлюється за наявності основного судинного захворювання і розсіяних вогнищевих неврологічних симптомів у поєднанні із загальномозковими: головний біль, запаморочення, шум у голові, погіршення пам'яті, працездатності й інтелекту (О.П. Шевченко та співавт., 2001).

Профілактика та лікування хворих на ДЕ включає вплив на судинні чинники ризику (корекція підвищеного АТ, профілактика гострого порушення мозкового кровообігу), відновлення мозкового кровообігу та поліпшення церебрального метаболізму.

Комплексна терапія ДЕ повинна базуватися на сучасній терапевтичній стратегії. Це передбачає енергокорекцію клітин, активацію захисних механізмів до оксидантного стресу, покращання мікроциркуляції і реології крові та церебральної перфузії. Основним завданням терапії ДЕ є попередження прогресування захворювання та профілактика ускладнень.

Для зменшення проявів когнітивних порушень у пацієнтів із ДЕ широко застосовують препарати, що підвищують енергетичний метаболізм мозку і мають нейротрофічну та нейропротекторну дію (F. Forette et al., 2002, S.V. Ukrainseva et al., 2004). До цих препаратів відносяться і ноотропні засоби, які належать до найбільш перспективних груп нейро- та психофармакологічних препаратів. За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, ноотропні препарати спричиняють пряму активну дію на навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, підвищують стійкість головного мозку до агресивних впливів.

Пірацетам знаходиться на фармацевтичному ринку вже 30 років і сьогодні вважається «золотим стандартом» ноотропів. У реалізації ефектів препарату виділяють два основних напрямки дії: нейропротекторний і судинний. Пірацетам сприяє окислювальному розщепленню глюкози пентозофосфатним шунтом, збільшуючи обмін АТФ та рівень цАМФ. Препарат підвищує проникність мембрани при старінні та інгібує процеси перекисного окислення ліпідів (В.І. Мамчур та співавт., 2007). Основними фармакологічними ефектами пірацетама є покращення метаболізму мозку, укорочення передачі нервових імпульсів, підвищення стійкості тканин мозку до гіпоксії, поліпшення мікроциркуляції та функції пам'яті. Також стимулює обмін інформацією між півкулями головного мозку та впливає на вестибулярну систему.

Таблиця 1. Динаміка показників когнітивних порушень у пацієнтів з ДЕ під час лікування (за даними шкали MMSE)

Показники, бали	До лікування	Під час лікування	
		30 днів	60 днів
Орієнтація (макс. 10)	8,7 ± 1,1	9,2 ± 0,3	9,7 ± 0,3
Пам'ять (макс. 6)	4,1 ± 1,2	4,5 ± 1,0	5,0 ± 1,1
Рахункові операції (макс. 5)	3,0 ± 1,1	4,0 ± 0,6	4,6 ± 1,2
Перцептивно-гностичні функції (макс. 9)	4,5 ± 1,1	5,6 ± 0,5	5,9 ± 0,7
Загальний показник когнітивної продуктивності (макс. 30)	20,5 ± 2,5	23,6 ± 1,6	25,2 ± 1,6

Судинна дія пірацетама зумовлена збільшенням деформування еритроцитів, зниженням агрегації тромбоцитів, адгезії еритроцитів до поверхні ендотелію, в'язкості плазми та цільної крові. Зменшення спазму судин без вазодилаторного ефекту та гіпотензії дозволяє пірацетаму позитивно впливати на мозковий кровообіг, не змінюючи загальну гемодинаміку.

Саме спрямована нейропротекція при впливі хронічного стресу або розвитку вікових змін пов'язана з подальшими перспективами ноотропів в медичній практиці. Тому сьогодні ці препарати є єдиною групою нейропротекторних засобів, що з успіхом застосовуються в фармакотерапії та для профілактики [13].

Метою нашої роботи було дослідження ефективності препарату луцетам з його вибірковою дією на ланки патогенезу при лікуванні ДЕ у пацієнтів похилого віку (виробництво угорської фармацевтичної фірми «Егіс»).

У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів віком від 65 до 85 років з діагнозом ДЕ I-II ступеня, спричиненої церебральним атеросклерозом та АГ (чоловіків – 42 [35%], жінок – 78 [65%]). Діагноз ДЕ був встановлений на підставі результатів неврологічного та нейропсихологічного дослідження, реоенцефалографії, електроенцефалографії, ультразвукової доплерографії, магнітно-резонансної томографії головного мозку і відповідав критеріям діагностичного алгоритму МКХ-10.

Усім пацієнтам здійснювали дослідження очного дна, проводили ЕКГ, загальний і біохімічний аналізи крові. Для об'єктивної оцінки когнітивних функцій використовували шкалу оцінки психічного статусу (Mini-mental State Examination) і тест «Запам'ятовування десяти слів». Динаміка когнітивних порушень представлена в таблиці 1.

Пацієнти висловлювали різноманітні скарги, які умовно можна об'єднати в такі синдроми: вестибулярно-атаксічний, пірамідний, аміостатичний, псевдобульбарний, психологічний, цефалгічний, дисмнестичний. Частота та динаміка скарг представлена в таблиці 2.

Усім пацієнтам до початку лікування та через 30 і 60 днів здійснювали оцінку неврологічного статусу, стану когнітивних функцій разом із інструментальним обстеженням.

Таблиця 2. Динаміка скарг у пацієнтів із ДЕ при лікуванні луцетамом

Симптоми	Під час лікування		
	до лікування, %	через 30 днів, %	через 60 днів, %
Головний біль	100	81	37
Запаморочення	82	72	40
Зниження пам'яті	84	80	42
Шум, дзвін у голові, зниження слуху	76	64	23
Похитування при ходьбі	71	66	38
Дратівливість	73	70	21
Порушення сну	66	58	21
Порушення пам'яті	56	50	33
Статична і/або динамічна атаксія	48	45	20
Ознаки недостатності пірамідного тракту	37	35	19
Загальна слабкість	75	61	28
Зниження настрою, плаксивість	49	37	12
Порушення орієнтації в часі та просторі	23	21	14

Початковим етапом терапії було внутрішньовенне введення луцетаму в дозі 9 г протягом 10 днів. Потім пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату.

У якості підтримуючої терапії хворим призначали луцетам по 1 капсулі (1 200 мг) 2 рази на день, а також симптоматичну терапію: антигіпертензивні засоби, препарати кардіальної групи, антиагреганти, заспокійливі тощо. Під час дослідження алергічних і побічних реакцій не відмічалось. В результаті об'єктивного клініко-лабораторного обстеження пацієнтів, які приймали луцетам за рекомендованою схемою, патологічних відхилень не виявлено.

Уже через 30 днів застосування даних препаратів зафіксовано позитивний ефект лікування. Пацієнти відмічали зменшення головокружіння, шуму в вухах, головного болю, покращення пам'яті, уваги, концентрації мислення, через 60 днів спостерігалось наростання терапевтичного ефекту від лікування. Для підтримання ефекту лікування рекомендовано продовжити прийом луцетаму ще на один місяць.

### Висновки

1. Дослідження показало, що луцетам у дозі 1 200 мг 2 рази на добу ефективний у лікуванні пацієнтів похилого віку з ДЕ.

2. Препарат безпечний у застосуванні і не викликає клінічно значущих побічних ефектів.

3. Лікування ДЕ у пацієнтів похилого віку препаратом луцетам може бути рекомендоване як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

### Література

1. Дзяк Л.А., Голик В.В. Эффективность тиоцетам в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий // Мистецтво лікування. – 2004. – № 07 (13). – С. 80-83.
2. Суслина З.А. и соавт. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской Академии им. Н.Н. Мечникова. – 2005. – № 3. – С. 7-14.
3. Осін життя хвороби людей поважного віку // Нова медицина. – 2005. – № 6 (23).
4. Приходько В.Ю. Хроническая ишемия мозга в практике врача терапевта // Здоров'я України – 2007. – № 6 (163). – С. 15.

5. Руденко А.Ю., Башкірова Л.М., Корженевський Л.В. До питання про класифікацію, клініку та перебіг ранніх форм цереброваскулярних захворювань // Український медичний часопис. – 2003. – № 3 (35). – Ч. V/VI. – С. 54-59.

6. Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Цуркаленко Е.С. Когнитивные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Практична ангіологія. – 2007. – № 1 (6). – С. 63-68.

7. Московко С.П. Нейрозащитные и нейротрофические факторы в лечении неврологических заболеваний // Практична ангіологія. – 2006. – № 2 (03). – С. 37-40.

8. Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Цуркаленко Е.С. Когнитивные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Практична ангіологія. – 2007. – № 1 (6). – С. 63-68.

9. Московко С.П. Нейрозащитные и нейротрофические факторы в лечении неврологических заболеваний // Практична ангіологія. – 2006. – № 2 (03). – С.37-40.

10. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNews. – 2008. – № 3 (07). – С. 76-77.

11. Мавшович Б.Л., Топчий Н.В., Денисова Н.В. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении цереброваскулярных расстройств // Здоров'я України. – 2007. – № 6 (1). – С. 50-51.

12. Мурашко Н.К. Дисциркуляторна енцелопатія та деменція: Алгоритм діагностики і лікування // Український медичний часопис. – 2006. – № 5/55. – Ч. IX-X. – С. 33-37.

13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Фарматека. – 2004. – № 6. – С. 30-35.

14. Батишева Т. та співавт. Хронічна ішемія мозку (дисциркуляторна енцелопатія): механізми розвитку та деякі напрями сучасного комплексного лікування // Ліки України. – 2004. – № 11 (88). – С.79-83.

15. Камчатнов П.Р., Чугунок А.В., Воловец С.А., Умарова Х.Я. Нарушения мозгового кровообращения, комбинированная терапия дисциркуляторной энцефалопатии // Мистецтво лікування. – 2007. – № 7 (633). – С. 32-36.

16. Камчатнов Л.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия // Здоров'я України. – 2006. – № 19 (152). – С. 26-27.

17. Левада О.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: что нужно знать врачу? // Здоров'я України. – 2006. – № 17 (150). – С.16-17.

18. Литовченко Т.А. Что такое дисциркуляторная энцефалопатия? // Здоров'я України. – 2006. – № 17 (150). – С. 32-33.

19. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України. – 2006. – № 15-16 (148-149). – С.16-18.

20. Литовченко Т.А., Марута Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: в наших силах помочь пациенту // Здоров'я України. – 2006. – № 9 (149). – С. 28-29.

21. Мангуби Д.А. Коррекция когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Здоров'я України. – 2008. – № 10 (191). – С.28.

22. Штрыголь С.Ю. Ноотропная концепция: современное состояние, перспективы развития и новые препараты // Здоров'я України. – 2008. – № 9 (190). – С.73.

23. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения // Клінічна ангіологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 33-38.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Анализ крови поможет определить риск инфаркта миокарда

Группа канадских и британских исследователей определила связь специфических генов с повышенным риском инфаркта миокарда. Результаты трайла были опубликованы 23 января 2009 г. в журнале *Circulation Cardiovascular Genetics*.

В исследовании INTERHEART типа случай-контроль принимали участие 8 795 человек (европейцы и азиаты различных этнических групп). Им было произведено генотипирование 103 генов с 1 536 генетическими вариациями типа SNP (однонуклеотидный полиморфизм). SNP представляют собой единичные вариации пар нуклеотидов в ДНК, которые могут изменять

конечные протеины либо нарушать экспрессию других генов.

Доктор Anand отмечает, что большинство генетических исследований фокусировались на белых европейцах. И этот трайл уникален тем, что в нем показаны типовые генетические варианты, общие для 5 этнических групп. В результате анализа ученые пришли к выводу, что 13 типовых SNP у представителей 5 этнических групп связаны с факторами риска инфаркта миокарда, а один – собственно с инфарктом.

<http://circgenetics.ahajournals.org>

# КОРВІТИН

## Кардіопротектор нового покоління

- Виявляє оптимальний вплив на патогенетичні механізми інфаркту міокарда
- Має виражену антиішемічну дію
- Зменшує масу некротизованого міокарду
- Попереджує дилатацію порожнини лівого шлуночка

### Показання до застосування:

- гостре порушення коронарного кровообігу
- гострий інфаркт міокарда
- лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом черевної аорти та периферичних артерій



P.c. UA/8914/01/01 от 04.09.2008

2 флаконів  
1 флакон містить комплекс кверцетину з полівінілпіролідом - 0,5 г

А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев, Б.А. Аляви, *отдел экстренной терапии  
Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Ташкент*

## Влияние корвитина на обратимую дисфункцию миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

**П**роблема реперфузионных нарушений миокарда в лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (ОКС + ST) является одной из актуальных в современной кардиологии. Раннее восстановление коронарного кровотока в инфаркт-зависимой артерии при ОКС + ST способствует ограничению зоны некроза миокарда, предупреждению дилатации полости левого желудочка (ЛЖ), снижению частоты возникновения опасных для жизни аритмий и риска смерти [1]. Однако во многочисленных исследованиях установлено, что при возобновлении кровотока в окклюзированной артерии возникают процессы, объединенные в термин «реперфузионное повреждение миокарда», которые неблагоприятно влияют на восстановление функции ишемизированного миокарда [1-3]. Реперфузионное повреждение миокарда проявляется в виде:

- реперфузионных аритмий, в том числе желудочковой экстрасистолии;
- ускоренного идиовентрикулярного ритма;
- желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [4];
- феномена «оглушения» миокарда (stunning myocardium), то есть его обратимой постишемической дисфункции [1, 4];
- повреждения сосудов микроциркуляторного русла и отсутствия восстановления коронарного кровотока на уровне тканей (феномен no reflow) [5-7];
- ускоренного некроза кардиомиоцитов, функция которых нарушена предшествовавшей ишемией [1].

По результатам динамического эхокардиографического (ЭхоКГ) наблюдения больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после реперфузии, обратимая дисфункция миокарда выявляется почти у половины из них: по данным C.S. Smart et al. (1993), в 41% случаев, Poli A. et al. (1994) – в 57%. Это составляет около трети (29%) [8, 12] от исходных нарушений локальной сократимости при их сегментарной оценке. В настоящее время известны две формы обратимой дисфункции миокарда ЛЖ у больных ИБС: «спящий» (гибернарованный) и «оглушенный» миокард.

«Оглушенность» (stunning) миокарда – постишемическая дисфункция миокарда в виде нарушения процессов расслабления-сокращения, клинически выражающихся угнетением насосной деятельности сердца и сохраняющихся после восстановления коронарного кровотока

в течение нескольких минут или дней. В настоящее время в формировании этого феномена главенствуют две теории патофизиологических процессов:

- образование избыточного количества свободных кислородных радикалов после восстановления коронарного кровотока (реперфузии) с активацией перекисного окисления липидов;
- неконтролируемое проникновение  $Ca^{2+}$  и его избыточное накопление в кардиомиоцитах в результате повреждения сарколеммы перекисным окислением липидов после реперфузии.

Механизм развития «оглушения» миокарда до конца не изучен. Ведущими в патогенезе «оглушения» являются, по крайней мере, три фактора: образование избыточного количества активных форм кислорода, постреперфузионная кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, снижение чувствительности миофибрилл к кальцию. В свою очередь кальциевая перегрузка миоплазмы может активировать кальпины – ферменты, вызывающие протеолиз миофибрилл. Необходимость ресинтеза новых миофиламентов является одним из факторов, определяющих длительность восстановления сократительной функции кардиомиоцитов [12].

Сегодня необходима разработка новых подходов к проведению системного тромболизиса и внутрикоронарной перкутанной реваскуляризации, что позволит существенно уменьшить опасность реперфузионных повреждений миокарда и улучшить отдаленные результаты лечения. Несмотря на многообразие лекарственных средств и многочисленные доказательства многоцентровых контролируемых исследований при ОКС + ST, продолжается поиск оптимальных препаратов для профилактики реперфузионных осложнений после восстановления коронарного кровотока, предупреждения развития жизнеопасных осложнений, воздействия на ключевые патогенетические звенья реперфузионного повреждения миокарда.

К их числу относится и корвитин (кверцетин) – ингибитор ряда оксидазных ферментов, особенно липоксигеназ [14], мощный антиоксидант [4, 7] и, как установлено в последнее время [6, 11], препарат, способствующий увеличению содержания оксида азота в ишемизированном миокарде. Как известно, при развитии острого нарушения коронарного кровообращения вследствие активации фосфолипаз происходит деградация фосфолипидного бислоя мембран с накоплением полиненасыщенных

жирных кислот, особенно арахидоновой и линолевой, а также активация оксидазных ферментов, особенно липоксигеназы, что приводит к трем важным последствиям, имеющим существенное значение для развития патологического процесса:

- образованию биологически активных веществ (лейкотриенов, липоксинов, лизофосфолипидов) с выраженным коронароконстрикторным, проагрегантным, аритмогенным и хемоаттрактантным действием;
- образованию свободных радикалов, особенно при активации липоксигеназ;
- аккумуляции полиморфноядерных нейтрофилов — клеток со значительным прооксидантным, липоксигеназным и протеолитическим потенциалом.

Все это приводит к активации патологических по своей сути обратных связей и прогрессированию повреждения ишемизированных клеток. Есть все основания считать, что ослабление этих связей ингибированием таких ферментов, как фосфолипаза А<sub>2</sub>, липоксигеназа и торможением прооксидантных процессов могут быть важнейшими звеньями патогенетической терапии ОИМ и реперфузионного синдрома. Быстрота развития нарушений метаболизма и развития патологического процесса обуславливает необходимость экстренной терапии, используя внутривенное введение лекарственных средств.

Целью данной работы было изучение влияния корвитина на развитие зон обратимой дисфункции миокарда ЛЖ у больных с ОКС + ST после реваскуляризации миокарда.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 больных с ОКС + ST в возрасте от 35 до 67 лет. Средний возраст составил  $44,2 \pm 1,3$  года. Пациенты госпитализированы в отделение кардиореанимации РНЦЭМП в первые 6 часов от момента развития заболевания. У всех обследованных элевация сегмента ST была определена в отведениях I, AVL, V1-V6 от 2 до 12 мм от изолинии. Всем больным было проведено стандартное лечение (антикоагулянты, антиагреганты, статины,  $\beta$ -блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ), а также реваскуляризация миокарда (тромболизис проводился у 46% пациентов, перкутанное коронарное вмешательство — у 54%). Больные были рандомизированы в две группы: контрольную (группа А), в которую вошли 30 больных, получавших стандартную терапию; во 2-ю (группу В) были включены 30 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии сразу после госпитализации внутривенно капельно в течение 30-45 минут вводили корвитин согласно схеме, разработанной А.Н. Пархоменко и соавт. (1-е сутки — по 0,5 г в 50 мл физраствора 3 раза с интервалом в 2 и 12 часов, 2-3-и сутки — в той же дозе 2 раза с интервалом в 12 часов, 4-5-е сутки — однократно в дозе 0,25 г). Всем 60 больным в динамике наблюдения проведена ЭхоКГ (после реваскуляризации миокарда) и стресс-ЭхоКГ с добутамином после стабилизации состояния на 8-10-е сутки заболевания. Исследование проводилось с помощью эхокардиографа Siemens Omnia (Германия), определялись конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ), ударный и минутный

объемы (УО и МО), а также фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФУ) ЛЖ по «методу дисков». Стресс-ЭхоКГ с добутамином проводили для обнаружения жизнеспособного миокарда, выявления дополнительных зон ишемии и оценки эффективности лечения. Протокол проведения стресс-ЭхоКГ включал определение прироста систолического утолщения стенки ЛЖ в зонах диссинергии на малых дозах препарата или выявление двухфазного ответа (повышение прироста систолического утолщения с последующим его снижением) и/или появление новых нарушений региональной сократимости на высоких дозах введения добутамина.

Рассчитывали индивидуальные дозы добутамина с учетом массы больного и субмаксимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС). Добутамин вводили с помощью автоматического инфузомата Tegumo (Германия) по общепринятой схеме. Одновременно проводили ЭхоКГ-мониторирование глобальной и региональной сократимости миокарда ЛЖ, электрокардиограммы (ЭКГ), а также артериального давления (АД) и ЧСС с помощью монитора Nihon (Япония).

Критериями прекращения пробы были: использование максимально возможной дозы добутамина, достижение субмаксимальной ЧСС, развитие стенокардии, ишемическое снижение или подъем сегмента ST ( $> 1$  мм) на ЭКГ и/или появление или усугубление диссинергий на ЭхоКГ, повышение систолического АД (САД)  $> 220$  мм рт. ст. или его снижение более чем на 20 мм рт. ст. от исходного, выраженные аритмии (частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая и наджелудочковая пароксизмальная тахикардия). При отсутствии указанных проявлений и ЧСС менее субмаксимальной на последней ступени фармакологической нагрузки (40 мкг/кг/мин) на фоне продолжающейся инфузии добутамина вводили 0,1% раствор атропина по 0,25 мг каждую минуту до максимальной дозы (1 мг). При развитии побочных явлений для быстрого их купирования вводили внутривенно обзидан в дозе 5 мл на 5 мл физраствора сразу после прекращения инфузии добутамина.

Для оценки региональной сократительной функции сердца мы использовали классификацию сегментарного деления ЛЖ Американского общества эхокардиографии. Анализ нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ в 16 сегментах до и в процессе пробы проводился по 4-балльной шкале: гиперкинез — 0 баллов, нормокинез — 1, гипокинез — 2, акинез — 3 и дискинез — 4 [13]. Далее рассчитывался индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) как соотношение суммы баллов анализируемых сегментов к общему их количеству. Критериями жизнеспособности (обратимой дисфункции) миокарда, по данным стресс-ЭхоКГ, соответствовало появление двухфазной реакции сократимости миокарда в зоне формирующегося рубца в виде повышения его сократимости на один балл и более и прирост систолического утолщения  $> 3$  мм на малых дозах добутамина (5-10 мкг/кг/мин) с последующим ухудшением сократимости на высоких дозах ( $> 25$  мкг/кг/мин) или постоянное повышение локальной сократимости в той же зоне на протяжении всей фармакологической пробы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica-5,0. При анализе материала рассчитывались средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотеза о равенстве средних оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистические отличия между выборками были достоверны при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

По данным ЭхоКГ-исследования, в первые сутки ОИМ сразу после проведения реперфузионной терапии в обеих группах отмечена умеренная дилатация полости ЛЖ. ЭхоКГ-показатели обеих групп приведены в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, в группе В показатель укорочения межжелудочковой перегородки (УМЖП) был достоверно выше, чем в группе А. Не было существенной разницы между группами по показателю укорочения задней стенки ЛЖ (УЗСЛЖ), хотя он у всех был снижен. Систолический объем и размер ЛЖ у больных группы В были достоверно меньше по сравнению с группой А. В группе корвитина наблюдались более высокие показатели ФУ и общей ФВ (ОФВ).

По результатам анализа сегментарной сократимости ЛЖ, установлено наличие диффузного гипокинеза всех стенок. Сегментарная ФВ ЛЖ после проведения реваскуляризации была сниженной у всех больных обеих групп (табл. 3). По передним и перегородочным сегментам ФВ была ниже, чем по боковым и нижним. Сегментарная ФВ по всем стенкам на верхушечном уровне была ниже, чем на среднем и базальном.

Как видно из представленной диаграммы, сократимость ЛЖ у больных группы В по сегментарной ФВ выше по сравнению с группой А. При оценке сегментарной сократительной способности ЛЖ было установлено, что достоверно низкие показатели имелись в группе А. Наиболее высокие показатели сегментарной ФВ отмечены у больных группы В. Сегментарная сократимость вне зоны ИМ была также снижена (табл. 2).

Для качественного анализа сегментарной сократимости ЛЖ изучены 960 сегментов, из них 240 были нормокинетическими (25%), 691 – гипокинетическими (72%) и 29 – акинетическими (3,0%). ИНРС составил в среднем  $2,2 \pm 0,037$ .

Таким образом, у больных с ОКС + СТ после реваскуляризации миокарда установлена умеренная дилатация полости ЛЖ, снижения систолического утолщения стенок, фракции укорочения и ОФВ. Нарушение локальной сократимости ЛЖ имело место не только в области инфаркта миокарда, но и вне ее.

Таблица 1. ЭхоКГ-показатели больных с ОКС + СТ после реваскуляризации

Показатели	Группа А (стандартная терапия)	Группа В (стандартная терапия + корвитин)
КСР ЛЖ, см	$4,5 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1^*$
КДР ЛЖ, см	$6,0 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,4$
КСО ЛЖ, мл	$95,5 \pm 4,1$	$90,1 \pm 3,1^*$
КДО ЛЖ, мл	$165,8 \pm 4,3$	$159,5 \pm 5,9$
УМЖП, %	$24,3 \pm 1,7$	$29,5 \pm 1,9^*$
УЗСЛЖ, %	$36,9 \pm 1,7$	$37,2 \pm 1,5$
ФУ, %	$22,5 \pm 0,6$	$24,5 \pm 0,7^*$
ОФВ, %	$43,1 \pm 0,9$	$49,2 \pm 1,0^*$

Примечание: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ).

Проведение стресс-ЭхоКГ с добутамином после курса лечения на протяжении первых 8-10 суток ОИМ позволило выявить полное ( $n = 33$ ; 28 больных группы В, 5 – группы А) и частичное ( $n = 27$ ; 18 пациентов группы А, 9 – группы В) восстановление всех асинергичных сегментов. Это послужило основанием для проведения детального исследования функционального состояния миокарда ЛЖ в аспекте диагностики обратимой дисфункции, гипертонии, зоны риска ишемии и наличия жизнеспособного миокарда в области ишемического повреждения.

В таблице 3 представлено распределение сегментов ЛЖ в зависимости от выраженности степени асинергии. У больных группы В нормокинетических сегментов было больше, чем у пациентов группы А. Гипо- и акинетических сегментов было больше в группе больных с реваскуляризацией миокарда без использования корвитина. Показатель ИНСС был достоверно выше в группе А по сравнению с группой В.

При малых дозах добутина ( $7,5 \pm 0,5$  мкг/кг/мин) в группе В показатель УМЖП увеличился до  $65,3 \pm 3,7\%$ , УЗСЛЖ – до  $61,1 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,001$ ). ФУ выросла с  $24,5 \pm 1,1$  до  $42,8 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,001$ ). Инотропная стимуляция привела к уменьшению КСР и КСО на 23 и 18% соответственно ( $p < 0,001$ ), а конечно-диастолические показатели существенно не менялись ( $p > 0,05$ ). Общая ФВ выросла с  $49,2 \pm 1,0$  до  $66,5 \pm 1,4$  ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 2, на малых дозах добутина достоверно увеличивалась сегментарная ФВ ЛЖ во всех отделах, причем более выражено по передним и перегородочным сегментам.

На малых дозах добутина все сегменты с исходной асинергией стали нормокинетическими, то есть исходная дисфункция была обратима. У больных группы В количество сегментов с обратимой дисфункцией составило 382 (79,6%). ИНРС уменьшился с  $1,87 \pm 0,1$  до  $1,0 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Высокие дозы добутина у больных группы В составили в среднем  $15,9 \pm 0,9$  мкг/кг/мин. ЧСС увеличилось на стресс-дозе добутина (R-R уменьшился с  $0,90 \pm 0,001$  до  $0,70 \pm 0,03$  с). Систолическое утолщение

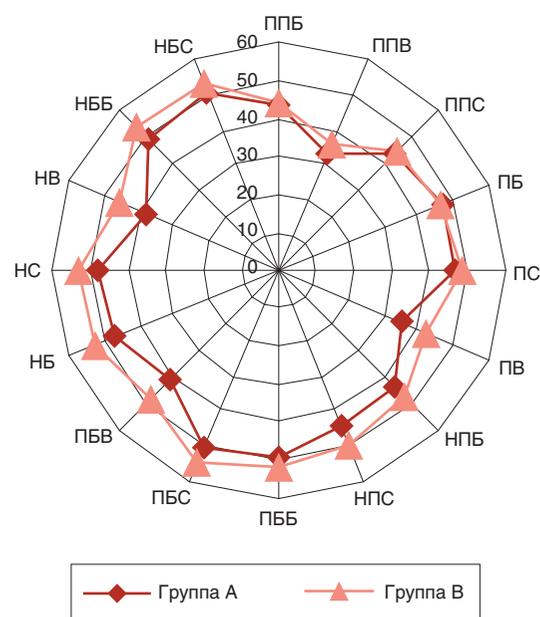


Рисунок. Сегментарная ФВ ЛЖ в обеих группах после реваскуляризации

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2. Сегментарная ФВ ЛЖ

	Исходно	Малые дозы	Высокие дозы
Передне-перегородочные:			
базальный	43,1 ± 1,2/44,3 ± 1,3	62,2 ± 1,4/64,2 ± 1,7*	40,2 ± 2,3/41,2 ± 2,0
средний	43,3 ± 1,3/44,2 ± 1,7	69,2 ± 1,5/70,3 ± 1,9	41,4 ± 1,8/43,7 ± 1,9
верхушечный	33,3 ± 1,8/36,3 ± 1,7	50,6 ± 1,4/54,6 ± 1,6	38,3 ± 1,4/40,7 ± 1,6
Передние:			
базальный	46,4 ± 0,9/46,2 ± 1,7	63,6 ± 1,3/67,6 ± 1,3*	45,0 ± 1,6/47,0 ± 1,4
средний	46,7 ± 1,1/48,6 ± 1,5	64,7 ± 1,4/69,7 ± 1,7*	48,2 ± 1,5/48,9 ± 1,2
верхушечный	35,0 ± 1,7/42,0 ± 1,7	48,3 ± 1,1/52,5 ± 1,0	44,3 ± 1,6/44,0 ± 1,5
Задне-перегородочные:			
базальный	43,7 ± 1,1/46,8 ± 1,2	63,3 ± 1,5/64,3 ± 1,5*	39,0 ± 2,3/42,0 ± 2,0*
средний	43,8 ± 1,2/49,8 ± 1,7	64,1 ± 1,8/69,1 ± 1,8*	44,3 ± 1,4/44,3 ± 1,6
Передне-боковые:			
базальный	49,0 ± 0,9/52,0 ± 1,1	64,2 ± 1,0/66,6 ± 1,5*	48,3 ± 2,1/48,3 ± 2,1*
средний	50,4 ± 1,1/54,8 ± 1,7	65,4 ± 1,3/69,4 ± 1,6*	53,4 ± 1,7/54,4 ± 1,7
верхушечный	39,9 ± 1,8/47,9 ± 1,7	44,4 ± 1,6/46,4 ± 1,6*	39,6 ± 1,0/42,0 ± 1,0*
Задние:			
базальный	46,7 ± 0,9/52,3 ± 1,0	60,8 ± 1,3/65,1 ± 1,4*	43,4 ± 1,8/45,4 ± 1,8*
средний	48,0 ± 1,1/53,0 ± 1,1	63,4 ± 1,6/69,4 ± 1,5*	42,3 ± 1,6/49,3 ± 1,6*
верхушечный	38,6 ± 1,6/46,2 ± 1,7	53,5 ± 1,3/56,5 ± 1,5*	40,8 ± 1,9/44,8 ± 1,9*
Задне-боковые:			
базальный	49,1 ± 0,9/53,2 ± 1,1	65,5 ± 1,0/67,5 ± 0,9*	48,9 ± 2,1/48,9 ± 2,1*
средний	50,7 ± 1,1/53,1 ± 1,1	64,3 ± 1,5/69,3 ± 1,6*	53,2 ± 1,7/53,2 ± 1,7*

Примечание: \* – достоверность различий (p < 0,001).

стенки уменьшилось не только в области зоны некроза, но и в неинфарктной зоне. УМЖП снизилось до 25,5 ± 3,2%, УЗСЛЖ – до 26,5 ± 3,2% (p < 0,001). При продолжении инфузии добутина КДР не менялся, отмечалась тенденция к увеличению КДО. В систолу ЛЖ существенно увеличивался по сравнению со значениями на малых дозах добутина (КСР – 3,9 ± 0,2 см, КСО – 81,2 ± 6,0 мл). ФУ снизилась до 24,7 ± 1,1%, ОФВ – до 44,0 ± 1,4% (p < 0,001).

На высоких дозах добутина резко уменьшилось количество нормокинетических сегментов – до 120 (25%), увеличилось количество гипокинетических – 341 (71%) и акинетических – 19 (4%). ИНРС увеличился до 1,9 ± 0,04 (p < 0,001) (табл. 3). Из 382 сегментов с обратимой дисфункцией 360 (75%) на высоких дозах стали асинергичными, то есть показали «двухфазный» ответ, что свидетельствует о наличии стенозирующего поражения сосуда в этой зоне и состояния гибернации миокарда.

Таким образом, у больных группы В с дисфункцией ЛЖ, обусловленной наличием крупноочаговых изменений миокарда в передне-перегородочной области, проведение добутиновой пробы с малыми и высокими дозами препарата выявило его жизнеспособность, что указывает на перспективность проведения реваскуляризации в системе нарушенного коронарного кровообращения на фоне применения цитопротектора корвитина.

У больных группы А с частично обратимой дисфункцией ЛЖ на малых дозах добутина (7,5 ± 0,5 мкг/кг/мин) УМЖП увеличился до 56,2 ± 6,0%, УЗСЛЖ – до 57,5 ± 4,3% (p < 0,001). ФУ выросла с 22,5 ± 0,6 до 35,3 ± 1,9% (p < 0,001). Инотропная стимуляция добутином приводила к уменьшению КСР (p < 0,001), в отличие от группы В, КСО уменьшался статистически недостоверно.

Конечно-диастолические показатели существенно не изменялись (p > 0,05). ОФВ увеличилась с 43,1 ± 0,9 до 56,1 ± 1,7% (p < 0,001). Степень изменения размеров ЛЖ во время максимального улучшения сократимости при инотропной стимуляции была меньше, чем в группе корвитина. В таблице 2 представлена сегментарная ФВ ЛЖ у больных группы А на малых и высоких дозах добутина.

Как видно из таблицы 2, при применении малых доз добутина отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ во всех сегментах.

В группе А на малых дозах добутина 154 (32%) сегмента остались асинергичными, то есть исходная дисфункция в них оказалась необратимой. Только 270 (56,3%) сегментов имели обратимую дисфункцию. ИНРС уменьшился с 1,95 ± 0,04 до 1,32 ± 0,1 (p < 0,001). Высокие дозы добутина в обследованной группе больных составили в среднем 15,5 ± 1,4 мкг/кг/мин. ЧСС на высоких дозах добутина увеличивалось (R-R уменьшился с 0,9 ± 0,001 до 0,7 ± 0,03 с). УМЖП снизилось до 22,2 ± 3,6%, УЗСЛЖ – до 32,3 ± 2,6% (p < 0,001). Систолическое утолщение значительно ухудшилось в большей степени по передне-перегородочной стенке, чем по нижней. Отмечена тенденция к увеличению КДР, КДО и достоверное увеличение КСР и КСО ЛЖ (p < 0,01) по сравнению со значениями на малых дозах добутина (КСР – 4,6 ± 0,2 см, КДР – 6,0 ± 0,2 см, КСО – 98,2 ± 8,4 мл, КДО – 172,1 ± 12,2 мл). ФУ снизилась до 20,8 ± 1,1% (p < 0,001). ОФВ уменьшилась до 44,0 ± 1,8% (p < 0,001). Сегментарная ФВ ЛЖ на данном этапе исследования была ниже исходного уровня. На высоких дозах добутина резко уменьшилось количество нормокинетических сегментов – до 53 (11%), увеличилось количество гипокинетических – до 384 (80%) и акинетических – до 43 (9%) (табл. 3). ИНСС увеличился

Таблиця 3. Показатели сегментарной сократимости в обеих группах

	Группа А			Группа В		
	исходно	малые дозы	высокие дозы	исходно	малые дозы	высокие дозы
Нормокинез	57 (11,9%)	326 (68%)	53 (11%)	98 (20,4%)	480 (100%)	120 (25%)
Гипокинез	389 (80,8%)	154 (32%)	384 (80%)	362 (75,4%)	-	341 (71%)
Акинез	35 (7,3%)	-	43 (9,0%)	20 (4,2%)	-	19 (4%)
ИНРС	1,95 ± 0,04	1,32 ± 0,1	1,98 ± 0,1	1,87 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,9 ± 0,04

до  $1,98 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ). Зону риска ишемии составили 424 (88,1%) сегмента. Из 270 сегментов с обратимой дисфункцией все показали «двухфазный» ответ, то есть дисфункция ЛЖ обусловлена гибернацией (50%).

Таким образом, у больных группы А проведение стресс-ЭхоКГ с добутамином позволило установить, что дисфункция миокарда ЛЖ в 32% сегментов была необратима, в 56,1% – обратима. Наличие обратимой дисфункции миокарда указывает на наличие жизнеспособного миокарда и целесообразность проведения коронароангиографии.

Раннее назначение цитопротектора корвитина положительно влияло на центральную гемодинамику, уменьшая развитие дилатации полости ЛЖ, вследствие чего конечно-диастолический и конечно-систолический индексы в течение 10 суток наблюдения не изменялись. В то же время в группе А отмечалась тенденция к увеличению конечно-диастолического индекса. ФВ ЛЖ в динамике увеличивалась у больных обеих групп, но ее прирост на 10-е сутки был более значителен в группе В: 6,0 и 8,9% соответственно. При этом наилучший эффект действия препарата наблюдался у больных с открытой коронарной артерией, обусловившей инфаркт (70,7%), а также у больных с острой недостаточностью ЛЖ в 1-е сутки ОКС + СТ (17,9%).

Мы пришли к заключению, что корвитин уменьшает выраженность реперфузионного повреждения миокарда при ревазуляризации, тем самым предотвращает развитие тяжелой систолической дисфункции миокарда ЛЖ. Наличие обратимой дисфункции миокарда ЛЖ предопределяет восстановление их функции при проведении ревазуляризации (у больных с двухфазным ответом на добутамин). По-видимому, применение корвитина у больных с ОКС + СТ предохраняет миокард от развития необратимых изменений (некроза), и его своевременное назначение увеличивает зоны обратимой дисфункции миокарда, в которых сократительная функция потенциально восстанавливается через некоторый промежуток времени. Согласно данным литературы, такой эффект корвитина связан с ингибированием оксидантных ферментов, особенно липоксигеназ, соответственно

уменьшением продукции лейкотриенов, мощными антиоксидантными свойствами и способностью увеличивать содержание оксида азота в ишемизированном миокарде.

Таким образом, раннее назначение корвитина положительно влияет на течение ОКС + СТ, предотвращая различные осложнения.

## Литература

1. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. К.: IT-studio, 1998.
2. Дядык А.И., Багрий А.Э., Приколота О.А., Вишневецкий И.В. и др. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 2. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 104-109.
3. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. – М.: Медицина, 1994. – 230 с.
4. Максютин Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендації. – К., 2000. – 13 с. (2).
5. Пархоменко А.Н., Брыль Ж.В. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных исследованиях // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 5-6. – С. 95-99.
6. Пархоменко А.Н. Новые подходы к метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. конф. «Новые подходы к диагностике и лечению атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии». – Харьков, 1998. – С. 14-15.
7. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study // Br J Surg. – 1998. – 85, JMo 8. – P. 1080-1085 (15).
8. Kusama Y., Bernier M., Hearse D.J. Exacerbation of reperfusion arrhythmias by sudden oxidant stress // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 481-489.
9. Langer A., Krucoff M.W., Klootwijk P. et al. Non-invasive assessment of speed and stability of infarct-related artery reperfusion: results of the GUSTO ST segment monitoring study. Global utilization of streptokinase for occluded coronary arteries // Amer J Cardiology. – 1995. – Vol. 25. – № 7. – P. 1552-1557.
10. Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischemia-reperfusion syndrome // Europ. Heart J. – 1993. – Vol. 14 (Suppl. G). – P. 34-40.

Полный список литературы, включающий 15 пунктов, находится в редакции.

\*\*\*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Взаимосвязь употребления кофе и риска развития инсульта у женщин

Исследователи E. Lopez-Garcia et al. изучили влияние употребления кофе на риск развития инсульта у женщин. В проспективном исследовании, которое длилось с 1980 по 2004 г., приняли участие 83 076 женщин, которые не имели в анамнезе инсульта, коронарной болезни сердца, рака или диабета к началу трайла. Употребление кофе оценивалось каждые 2-4 года. В ходе исследования имело место 2 280 инсультов (426 – геморрагических, 1 224 – ишемических и 630 – неуточненных). Учитывалось влияние возраста, курения, алкоголя, индекс массы тела, менопауза, употребление аспирина и оральных контрацептивов. Ученые пришли к выводу, что длительное употребление кофе не связано с повышенным риском развития

инсульта у женщин, напротив, оно незначительно его снижает.

Согласно результатам исследования, позитивное влияние кофе, вероятно, не связано с кофеином. E. Lopez-Garcia отмечает, что содержащиеся в этом напитке антиоксиданты угнетают воспаление и улучшают функции сосудов. Однако благоприятный эффект имеется лишь у здоровых людей, а у лиц, страдающих гипертензией, кардиальной патологией, беспокойством или бессонницей, употребление кофе может быть вредным. Данные исследования опубликованы 16 февраля 2009 г. в журнале *Circulation*.

<http://circ.ahajournals.org>

# Диагностика дизрегуляционных нарушений при цереброваскулярной патологии

**В** структуре цереброваскулярной патологии существенно представлены обморочные состояния, сосудистые цефалгии и дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ). Эти патологические состояния относятся к мультидисциплинарным медицинским проблемам и встречаются в клинической практике врача любого профиля. Это объясняется тем, что в развитии данных нейропатологических синдромов ключевую роль играют многоуровневые и полисистемные дизрегуляционные нарушения и в дизрегуляционный процесс вовлекаются не только локальные структуры-мишени, но и интегративные системы (нервная, эндокринная, иммунная). Поэтому диагностика и лечение цереброваскулярной патологии не ограничиваются рамками ангионеврологии и требуют привлечения врачей различных специальностей. Также следует указать на сложность дифференциальной диагностики и нередкие затруднения при установлении причин и механизмов развития дизрегуляционных заболеваний. Необходимость широкого внедрения эффективной инструментальной диагностики при этих нейропатологических синдромах обусловлена их значительной распространенностью в популяции, наличием врожденной предрасположенности и скрытых сосудистых отклонений, тяжестью клинических проявлений, неблагоприятными медико-социальными последствиями, актуальностью ранней и своевременной профилактики [1, 5, 10, 11, 18-20, 22]. Качественная диагностика дизрегуляционных нарушений и многоуровневая оценка состояния кровообращения возможны только при комплексном использовании современных кардио- и нейрофизиологических методов. Синкопе, головная боль и хроническая сосудисто-мозговая недостаточность являются преимущественно амбулаторной патологией и в поликлинике встречаются чаще, чем в стационаре. Следовательно, применение комплексной функциональной ангиодиагностики дизрегуляционных нарушений наиболее целесообразно проводить на амбулаторном этапе обследования больных.

Целью работы было определение эффективности комплексной кардиофизиологической диагностики дизрегуляционных нарушений при цереброваскулярной патологии.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 140 больных с различными клиническими формами цереброваскулярной патологии: обморочными состояниями ( $n = 50$ ), сосудистыми цефалгиями ( $n = 30$ ) и ДЭ ( $n = 60$ ).

Для оценки мозгового кровообращения использовали транскраниальную доплерографию (ТКДГ). Исследования выполняли с помощью мониторинговых ТКДГ-систем Companion и Pioneer (Nicolet, США). ТКДГ проводили по общепринятой методике [24]. При сравнении мозговых кровотоков ориентировались на среднюю линейную скорость кровотока ( $ЛСК_{ср}$ ). Состояние резистивного русла определяли по значению пульсационного индекса (ПИ) Gosling [25].

Основной метод диагностики дизрегуляционных нарушений в системе управления мозговым кровотоком — стресс-ТКДГ. Перечень функциональных стрессорных нагрузок зависел от диагностической ситуации. Нагрузки дозировались по интенсивности и/или продолжительности стрессорных воздействий. В бассейнах средних мозговых артерий мониторировали тренды  $ЛСК_{ср}$  и ПИ Gosling. Определяли цереброваскулярную реактивность (ЦВР). Дополнительно регистрировали тренд частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднее динамическое давление (СДД). Для оценки ЦВР на физико-химические воздействия выполняли вентилационные пробы и каротидную компрессию [13]. Рассчитывали коэффициенты реактивности на гиперкапнию и гипоксанию [5], коэффициент овершута и скорость ауторегуляции [16].

В рамках многоуровневого стресс-тестирования кровообращения определяли устойчивость мозгового кровотока к сдвигам системной гемодинамики при кардиофизиологических нагрузочных пробах. Использовали ортостатические пробы (Шеллонга, неподвижное стояние), велоэргометрическую пробу, чреспищеводную электростимуляцию сердца. При пробе Шеллонга больной выполнял быстрый переход из горизонтального положения в вертикальное. При пробе с длительным неподвижным стоянием продолжительность ортостатических воздействий составляла 30 минут [1]. Динамическая работа на велоэргометре выполнялась в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Применялась методика непрерывной ступенеобразно возрастающей нагрузки. При достижении общепринятых критериев Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения нагрузку прекращали [2]. Стресс-тест при электрокардиостимуляции проводился в режиме прерывистой ступенеобразно возрастающей нагрузки [17]. Оценивали динамику ЭКГ. Состояние внутрисердечной гемодинамики определяли с помощью

эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ). При достижении общепринятых клинических и ЭКГ-критериев электрокардиостимуляцию прекращали. По результатам стресс-ТКДГ, в условиях ортостатической, физической и кардиохронотропной нагрузок рассчитывали темпы прироста ЛСК<sub>ср</sub> и ПИ Gosling в средней мозговой артерии.

При наличии клинических показаний в комплексное стресс-тестирование мозгового кровообращения включали функциональные пробы с алиментарной нагрузкой, сенсомоторными стимуляциями, нейропсихологическими тестами и фотостимуляцией [21, 23]. Дополнительно использовали протоколы ультразвуковой доплерографии (стресс-УЗДГ) и ультразвукового дуплексного сканирования (стресс-УДС) при тестировании периферического, портального, печеночного и мезентериального кровотоков [7, 9]. Также в протоколы полифункционального мониторинга и стресс-тестирования включали анализ variability ритма сердца, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления (АД), электроэнцефалографию (видео-ЭЭГ-мониторинг), вызванные потенциалы и электронейромиографию.

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных выявлялись сочетанные нарушения в миогенном и метаболическом контурах регуляции мозгового кровообращения. В большинстве случаев регистрировалось однотипное снижение дилататорного резерва и преобладание констрикторных реакций. Наиболее распространенное сочетание сдвигов ЦВР характеризовалось:

- снижением коэффициента реактивности на гиперкапнию до 1,15-1,35;
- повышением коэффициента реактивности на гипоканию до 0,55-0,65;
- снижением коэффициента овершута до 1,1-1,3;
- снижением скорости ауторегуляции до 1,5-3,5%/с.

Этот паттерн дизрегуляции мозгового кровотока наблюдался на ранних стадиях хронической сосудисто-мозговой недостаточности, при срывах компенсации у больных с ДЭ атеросклеротического генеза, у больных со стабильной артериальной гипертензией (АГ), при ангиодистонических цефалгиях на фоне артериальной гипотонии, в цефалгическую фазу мигренозного приступа, при синдроме позвоночной артерии, у пациентов с дезадаптационными, ортостатическими, дисциркуляторными, кардиогенными обмороками. Другие паттерны дизрегуляционных нарушений встречались реже. Повышение ЦВР на гиперкапнию и гипоперфузию было типично для межприступного периода классической мигрени. Снижение коэффициента реактивности на гипоканию регистрировалось на фоне гипертонических кризов, симпатико-адреналовых пароксизмов, ангиодистонических цефалгий. Снижение констрикторного резерва, повышение амплитуды дилататорных ответов и возрастание скорости ауторегуляции наблюдались на фоне гипервентиляционных атак. Избыточная ЦВР была характерна для больных с нестабильной АГ, вегетативно-сосудистыми кризами, психогенными обмороками. Снижение амплитудно-скоростных показателей ЦВР регистрировалось у больных с венозными цефалгиями,

вазодепрессорными обмороками, при микроангиопатическом поражении мозговых сосудов, на поздних стадиях ДЭ. ТКДГ-критериями декомпенсации метаболической и миогенной регуляции мозгового кровообращения являлись значения коэффициента реактивности на гиперкапнию и коэффициента овершута – 1,1, индекса вазомоторной реактивности – 30%, скорости ауторегуляции – 1,5%/с.

По результатам ТКДГ-мониторингов при кардиофизиологических нагрузочных пробах определены критерии оценки устойчивости мозгового кровотока к сдвигам системного кровообращения. ТКДГ-критериями адекватности уровня мозговой перфузии на фоне колебаний АД и частоты сердечного ритма являлись стабилизация тренда ЛСК и компенсирующие сдвиги тренда ПИ Gosling. Развитию цереброваскулярной декомпенсации всегда предшествовали нестабильность тренда ЛСК и отсутствие адекватной реакции капиллярно-пиального русла. В этих случаях нестабильность мозгового кровотока нередко регистрировалась уже в начальной стадии нагрузки. Перед ауторегуляторным срывом у большинства пациентов наблюдалось прогрессирующее «раскачивание» трендов мозгового кровотока. ТКДГ-критерием декомпенсации мозгового кровотока явилось возрастание/снижение ЛСК на 50% и более. Прослеживалась зависимость между скоротечностью и глубиной сдвигов центральной гемодинамики и клиническими проявлениями цереброваскулярной декомпенсации. Для обмороков характерны прогрессирующие сдвиги и резкие колебания параметров мозгового кровообращения, для сосудистых цефалгий – относительная стабилизация на фоне умеренных или выраженных сдвигов. Наиболее типичный ответ мозгового кровотока на системные гемодинамические воздействия у пациентов с ДЭ – постепенное и прогрессирующее снижение тренда ЛСК на всех ступенях и этапах нагрузочных проб. У большинства больных с обмороками, цефалгиями и ранними клиническими формами сосудисто-мозговой недостаточности наблюдалось сужение диапазона и/или смещение границ ауторегуляции мозгового кровотока на 20-40 мм рт. ст. На поздних стадиях ДЭ диапазон ауторегуляции мозгового кровотока сужался до 40-60 мм рт. ст.

По результатам пробы Шеллонга и пробы с 30-минутным неподвижным стоянием, ТКДГ-критерий ортостатической неустойчивости (снижение ЛСК<sub>ср</sub> на 10% и более) выявлялся практически у всех больных с артериальной гипотонией, дезадаптационными и вазодепрессорными синкопальными состояниями, у большей части пациентов с вазомоторными цефалгиями, кардиогенными обмороками, хронической сосудистой мозговой недостаточностью, атеросклеротическим поражением сонных артерий, тахи- и брадиаритмиями сердца. Выявляемость ТКДГ-критерия ортостатической неустойчивости зависела от исходного уровня системного АД. У больных со стабильной АГ неустойчивость мозгового кровотока к ортостазу наблюдалась значительно реже, чем у больных, предрасположенных к артериальной гипотонии. Ухудшение клинического состояния при проведении ортостатических проб чаще наблюдалось у больных, в анамнезе которых отмечались перенесенные обмороки.

Сдвиги показателей центральной гемодинамики в условиях ортостаза у пациентов, предрасположенных к синкопальным состояниям, характеризовались:

- постепенным или резким снижением СДД;
- избыточным или незначительным возрастанием ЧСС.

Больные с недостаточным возрастанием ЧСС клинически хуже переносили депрессорные сдвиги АД, чем пациенты с избыточными реакциями ЧСС. Непосредственно перед цереброваскулярной декомпенсацией в большинстве случаев регистрировалось прогрессирующее и резкое снижение тренда ЧСС. Клинические проявления липотимического состояния развивались при значениях ЛСК<sub>ср</sub> ниже 25-30% от исходного уровня. Снижение тренда ЛСК на 50% сопровождалось потерей сознания. Доплерографический паттерн синкопе характеризовался резким снижением и реверсированием кровотока в диастолу при относительной неизменности значений систолической ЛСК. Значения ПИ Gosling во время потери сознания значительно превышали 2,0.

При плохой клинической переносимости активного ортостаза декомпенсация мозгового кровотока развивалась непосредственно во время перехода в вертикальное положение или через 1-2 минуты после вставания. На фоне длительного стояния цереброваскулярная декомпенсация чаще развивалась на 5-7-й и 20-25-й минутах пробы. Плохая клиническая переносимость ортостатических проб у большинства больных, предрасположенных к дезадаптационным обморокам, ассоциировалась с прогрессирующим снижением тренда ЛСК и недостаточностью компенсаторных сдвигов тренда ПИ Gosling. На фоне прогрессирующего снижения СДД на 20-30% и ЛСК<sub>ср</sub> на 30-40% обычно наблюдались типичные нарушения кинематики и формы доплеровского спектра и нарастающие колебания трендов, что указывало на развитие синкопального состояния в течение последующих 2-3 минут неподвижного стояния.

Для больных с цефалгиями, развивающимися на фоне гипотонических реакций, были характерны снижение тренда ЛСК на 20-30% в первые 3-5 минут неподвижного стояния с последующей стабилизацией тренда и постепенное компенсирующее повышение тренда ПИ Gosling в течение всей нагрузочной пробы.

По результатам пробы с дозированной физической нагрузкой, практически у всех пациентов с обмороками, сосудистыми цефалгиями и ДЭ регистрировались неблагоприятные сдвиги в системе мозгового кровообращения.

При удовлетворительной клинической переносимости велоэргометрической пробы реакция центральной гемодинамики характеризовалась:

- достижением субмаксимальной ЧСС при высоких уровнях нагрузки (в пределах 150-200 W);
- стабилизацией ЧСС на 2-й минуте нагрузочных ступеней;
- параллельным приростом ЧСС и СДД на всех ступенях нагрузки;
- высоким показателем «двойного произведения» (> 270);
- возвращением ЧСС и СДД к исходному преднагрузочному уровню на 5-7-й минутах восстановительного периода;

- отсутствием патологических изменений ЭКГ.

Компенсированная реакция мозгового кровотока на прессорные и депрессорные сдвиги центральной гемодинамики характеризовалась:

- быстрым повышением ЛСК<sub>ср</sub> в начале нагрузки на 1-2-й ступенях с относительной стабилизацией тренда ЛСК на последующих нагрузочных ступенях и тенденцией к умеренному снижению данного показателя при достижении субмаксимальной ЧСС;
- постепенным повышением тренда ПИ Gosling на нагрузочных ступенях с тенденцией к быстрому приросту при достижении субмаксимальной ЧСС;
- резкими реципрокными колебаниями трендов ЛСК (снижение) и ПИ Gosling (повышение) в течение первых 30 секунд восстановительного периода с последующим постепенным нарастанием реципрокных изменений ЛСК<sub>ср</sub> (повышение) и ПИ Gosling (снижение) к 3-й минуте восстановительного периода и возвращением доплерографических показателей к исходному преднагрузочному уровню на 5-7-й минутах восстановительного периода.

Клинические проявления декомпенсации мозгового кровообращения (резкая общая слабость, тошнота, шум и тяжесть в голове, головная боль, нарушения зрения, координации движений, головокружение) развивались как на пике физической нагрузки, так и на стадии восстановления. Головная боль и головокружение, возникающие на нагрузочных ступенях, в большинстве случаев ассоциировались со следующими сдвигами центральной гемодинамики:

- достижением критериев прекращения пробы при невысоких уровнях нагрузки (в пределах 50-75 W);
- отсутствием стабилизации ЧСС на нагрузочных ступенях;
- диссоциацией между ЧСС и СДД;
- достижением субмаксимальной ЧСС при недостаточном повышении СДД;
- субмаксимальным повышением систолического и диастолического АД при недостаточном возрастании ЧСС;
- низким показателем «двойного произведения».

В восстановительном периоде липотимические состояния и обмороки чаще развивались на фоне резких депрессорных сдвигов ЧСС и СДД, сосудистые цефалгии — на фоне медленно прогрессирующих сдвигов ЧСС и относительной стабилизации СДД ниже исходного уровня. В этих случаях динамика ЧСС после отмены нагрузки характеризовалась быстрым снижением тренда в первые 30-60 секунд с последующей относительной стабилизацией на 3-5-й минутах и умеренным/значительным урежением ЧСС на 5-7-й минутах восстановительного периода.

Выраженность падения СДД и клиническая симптоматика закономерно зависели от скорости и амплитуды снижения тренда ЧСС. При депрессорных сдвигах на нагрузочных ступенях и прессорных реакциях в восстановительном периоде практически всегда наблюдались клинические проявления декомпенсации мозгового кровообращения. В условиях велоэргометрической пробы клинические проявления цереброваскулярной декомпенсации в ряде случаев маскировались симптоматикой коронарной недостаточности.

У больных с церебральными клиническими проявлениями на высоте физической нагрузки обычно регистрировались следующие паттерны ТКДГ-мониторинга:

- прогрессирующее повышение тренда ЛСК и относительная стабилизация тренда ПИ Gosling на нагрузочных ступенях с резкими реципрокными колебаниями трендов во время приступа цефалгии с тенденцией к развитию гиперперфузии мозга на фоне резкого подъема СДД;
- быстрое повышение трендов ЛСК и ПИ Gosling в начале нагрузки с последующими резкими и нарастающими по амплитуде колебаниями ЛСК и менее выраженными реципрокными изменениями ПИ Gosling во время развития липотимического состояния с тенденцией к развитию гипоперфузии мозга на фоне резкого возрастания ЧСС.

В случае прекращения пробы из-за нарастающей общей слабости реакция мозгового кровотока характеризовалась незначительным приростом ЛСК в начале нагрузки с последующим постепенным снижением тренда ЛСК на нагрузочных ступенях, отсутствием компенсирующих сдвигов тренда ПИ Gosling и тенденцией к развитию гипоперфузии мозга непосредственно перед отказом больного от выполнения нагрузки. После отмены нагрузки наблюдались торпидное восстановление показателей центральной гемодинамики и тесная связь между клиническим улучшением и нормализацией значений ЛСК и ПИ Gosling.

У больных с ухудшением клинического состояния на стадии восстановления нередко уже с первой ступени велоэргометрии отмечалась тенденция к развитию гипоперфузии мозга. На нагрузочных ступенях умеренное снижение тренда ЛСК компенсировалось постепенным/прогрессирующим повышением тренда ПИ Gosling. После отмены нагрузки эти тенденции нарастали, АД снижалось, гипоперфузионные сдвиги прогрессировали, через 5-7 минут на фоне неадекватных реакций резистивного русла закономерно развивалась симптоматика цереброваскулярной недостаточности.

Мы выделили два основных паттерна ТКДГ-мониторинга, соответствующих клиническому ухудшению на этапе восстановления. Первый вариант типичен для больных с цефалгическими приступами:

- после отмены нагрузки в течение первых 30 секунд наблюдались резкое повышение тренда ПИ Gosling и отсутствие реципрокных изменений тренда ЛСК;
- в последующем динамика тренда ПИ Gosling характеризовалась постепенным снижением параллельно с трендом ЧСС;
- тренд ЛСК стабилизировался ниже исходного преднагрузочного уровня на 5-7-й минутах восстановительного периода.

Второй вариант типичен для больных с синкопальными состояниями:

- после отмены нагрузки в течение первых 30 секунд наблюдались резкие и избыточные реципрокные колебания трендов ЛСК и ПИ Gosling;
- в последующем динамика тренда ПИ Gosling характеризовалась резкими колебаниями;
- тренд ЛСК изменялся параллельно с трендом ЧСС и резко снижался на 5-7-й минутах восстановительного периода.

Перед клиническим ухудшением резко ослабевала обратная связь между сдвигами ЛСК и ПИ Gosling.

При многоуровневых атеросклеротических поражениях на ступенях велоэргометрии в системе мозгового кровообращения наблюдались преимущественно гипоперфузионные сдвиги. У больных с сочетанным поражением брахиоцефальных и коронарных артерий в условиях физической нагрузки обычно регистрировались неадекватные сдвиги тренда ПИ Gosling и быстрое прогрессирующее снижение тренда ЛСК. Цереброваскулярная декомпенсация у данных пациентов развивалась на фоне избыточных сдвигов АД, индуцированной ишемии миокарда, эпизодов материальной микроэмболии мозга.

Клиническое ухудшение у ряда больных с атеросклеротической ДЭ наблюдалось уже при снижении тренда ЛСК на 15-25%, что указывало на низкую устойчивость головного мозга к системным гемодинамическим воздействиям.

Дизрегуляторные нарушения и тенденция к развитию цереброваскулярной декомпенсации часто проявлялись с начальных ступеней велоэргометрической пробы в виде неадекватной динамики значений ПИ Gosling.

Неблагоприятное влияние на уровень компенсации мозгового кровообращения оказывала неполноценность каротидно-базиллярных анастомозов. Мы установили, что на фоне колебаний АД гиперперфузионные сдвиги в каротидных бассейнах часто латерализовались с аплазией (гипоплазией) задних соединительных артерий, гипоперфузионные сдвиги – с полной задней трифуркацией внутренней сонной артерии. Выраженный *status disrhythmicus* тесно коррелировал с грубым недоразвитием вертебрально-базиллярной системы, недостаточным уровнем коллатерального кровообращения и несостоятельностью регулирующих систем.

По результатам пробы с чреспищеводной электростимуляцией сердца, неустойчивость мозгового кровотока к хронотропным воздействиям выявлялась преимущественно у больных с плохой клинической переносимостью нарушений сердечного ритма и физических нагрузок.

Компенсированная реакция мозгового кровотока на гиперхронотропную нагрузку характеризовалась:

- резкими колебаниями тренда ЛСК в начале нагрузочной ступени и сразу после отмены электростимуляции с быстрой стабилизацией тренда на уровне исходной преднагрузочной ЛСК;
- ступенеобразными сдвигами тренда ПИ Gosling при изменении режима электростимуляции;
- относительной стабилизацией тренда ПИ Gosling при постоянной частоте навязанного ритма;
- сильной обратной зависимостью значений ПИ Gosling на нагрузочных ступенях от частоты навязанного ритма.

У больных с неустойчивостью мозгового кровотока к гиперхронотропной нагрузке регистрировались следующие сдвиги ТКДГ-показателей:

- прогрессирующее снижение тренда ЛСК в течение всей нагрузочной ступени и при возрастании частоты навязанного ритма;
- угнетение постнагрузочной ЛСК в течение 30-60 секунд после отмены электростимуляции;
- резкие сдвиги тренда ПИ Gosling в начале нагрузочной ступени (снижение) и в начале постнагрузочного

периода (повышение) с последующей нестабильностью тренда и постепенным возвращением к исходному уровню;

- предельно низкие значения ЛСК и отсутствие компенсирующих сдвигов ПИ Gosling при ухудшении клинического состояния на последней нагрузочной ступени;

- восстановление преднагрузочных значений доплерографических показателей в течение 60-120 секунд после развития цереброваскулярной декомпенсации и прекращения пробы.

При удовлетворительной клинической переносимости стресс-теста и отсутствии ЭКГ-признаков коронарной недостаточности значения СДД, ударного объема и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) в условиях гиперхронотропной нагрузки изменялись незначительно и практически всегда регистрировалась компенсированная реакция мозгового кровотока. У ряда больных выявлялась его клинически бессимптомная неустойчивость к хронотропным воздействиям. В этих случаях снижение ЛСК не превышало 25-30% и отсутствовала церебральная симптоматика.

При плохой клинической переносимости стресс-теста у большинства больных регистрировались неблагоприятные сдвиги кардиогемодинамики, связанные преимущественно с индуцированной ишемией миокарда. На фоне клинических и ЭКГ-признаков коронарной недостаточности развивались локальные нарушения сократимости ЛЖ, снижались ударный объем и фракция выброса ЛЖ, падал уровень АД.

Паттерн ТКДГ-мониторинга, ассоциированный с приступом индуцированной ишемии миокарда, характеризовался постепенно прогрессирующей нестабильностью тренда ЛСК на ступенях стресс-теста и резким «провалом» тренда при появлении на ЭКГ депрессии сегмента ST. В этих случаях тренд ЛСК часто снижался на 50% и более, что свидетельствовало о декомпенсации мозгового кровотока, развившейся на фоне ишемии миокарда. Нередко кардиальные жалобы больного доминировали и скрывали церебральные клинические проявления. У ряда больных в условиях гиперхронотропной нагрузки развивались прогрессирующая нестабильность мозгового кровотока и соответствующая церебральная симптоматика, не связанные с ишемией миокарда и падением АД. В этих случаях на ступенях стресс-теста отсутствовали признаки коронарной недостаточности и регистрировалось быстрое снижение тренда ЛСК до критического уровня на фоне относительно стабильных значений СДД, ударного объема и фракции выброса ЛЖ.

При проведении стресс-теста у больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками сонных артерий и ишемической болезнью сердца часто наблюдалась материальная микроэмболия мозга. Единичные эпизоды этого процесса обычно не сопровождалась церебральной симптоматикой. Множественная микроэмболия в большинстве случаев ассоциировалась с индуцированной ишемией миокарда и сопровождалась кардиальной и церебральной симптоматикой.

Оценка ЦВР на комплекс нейродинамических воздействий позволила установить наличие дисрегуляции мозгового кровотока в различных проекционных областях головного мозга и сопоставить топографию

и выраженность этих нарушений с клиническими проявлениями синкопе, цефалгий и хронической сосудисто-мозговой недостаточности.

По результатам стресс-УЗДГ, выраженные нарушения регуляции периферического кровотока выявлялись у больных с ортостатическими и дезадаптационными обмороками, цефалгическими приступами на фоне снижения АД, атеросклеротической ДЭ, а также с периферическими нейроваскулярными и нейротрофическими синдромами. По результатам стресс-УДС висцерального кровообращения, выраженная дисрегуляция мезентериального кровотока выявлялась у пациентов с дезадаптационными обмороками и ортостатической гипотонией, на поздних стадиях ДЭ, при многоуровневых атеросклеротических поражениях, у больных с клиническими церебральными проявлениями, развивающимися на фоне алиментарной нагрузки.

Клинические проявления, прогрессивность и исходы патологического процесса в значительной мере определяются состоянием адаптационных и компенсаторно-приспособительных механизмов организма. Оценка состояния регуляторных механизмов и функциональных резервов организма позволяет наиболее адекватно различать адаптацию и истощение компенсации [3, 15]. Критические и субкритические сдвиги амплитудно-скоростных показателей сосудистой реактивности достоверно указывают на повреждение механизмов регуляции и высокий риск развития цереброваскулярной декомпенсации в условиях избыточных гемодинамических нагрузок [4, 12]. Кардиофизиологические нагрузочные пробы позволяют аккуратно моделировать сдвиги системного кровообращения [2]. Комплекс неинвазивных динамичных ультразвуковых методов позволяет аккуратно регистрировать быстрые переходные процессы в системе кровообращения и достоверно оценивать сосудистую реактивность. По результатам комплексного стресс-тестирования, прогнозируют критические состояния кровообращения и нестабильные «ранимые» периоды в работе регулирующих систем.

Результаты стресс-тестов с физико-химическими воздействиями отражали текущее состояние метаболического и миогенного контуров регуляции мозгового кровообращения. Выраженное снижение ЦВР в ответ на гиперкапнию и гипоперфузию указывало на истощение компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мозгового кровообращения [14]. Применение кардиофизиологических нагрузочных проб обеспечивало значительно более полной и точной информацией об экстрацеребральных причинах и механизмах развития цереброваскулярной патологии.

В нервной регуляции центрального и регионарного кровообращения на фоне резких колебаний АД важная роль принадлежит барорецепторным механизмам. Основными компенсирующими факторами при ортостатических воздействиях являются вазоконстрикция периферических и висцеральных сосудов, возрастание ЧСС и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления [1, 2]. Ортостатическая неустойчивость сердечно-сосудистой системы, регистрируемая у больных, свидетельствовала о многоуровневом повреждении вегетативных структур, осуществляющих нервную регуляцию кровообращения, и тесно ассоциировалась

с клиническими проявлениями. В наших исследованиях резкое снижение мозгового кровотока и ухудшение самочувствия на фоне ортостатических воздействий чаще наблюдались у пациентов со слабыми кардиохронотропными компенсаторными реакциями и недостаточностью нейрогенного контроля периферического и мезентериального кровообращения. Также мы получили данные, указывающие на декомпенсирующую роль врожденных дефектов артерий мозга при резком снижении системного давления.

Мы рекомендуем применять стандартный комплекс, включающий вентиляционные пробы, каротидную компрессию, пробу Шеллонга и 30-минутное неподвижное стояние для всех клинических ситуаций, связанных с диагностикой дизрегуляционных нарушений мозгового кровообращения. Преимуществами активного ортостаза являются относительная необременительность для больного и компактность пробы. Преимуществами пробы с 30-минутным неподвижным стоянием является более высокая чувствительность исследования и продолжительность ортостатических воздействий, достаточная для того, чтобы в условиях полифункционального мониторинга более точно определять уровень повреждения компенсирующих механизмов.

Пробы с динамическими физическими нагрузками широко используют для оценки сдвигов мозгового кровообращения у больных с синкопальными состояниями, церебральным атеросклерозом, АГ, нарушениями сердечного ритма и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 10]. Протокол стресс-ТКДГ в условиях велоэргометрической пробы целесообразно применять при различных клинических формах цереброваскулярной патологии.

В условиях интенсивной физической работы величины прессорных и депрессорных реакций определяются сложным взаимодействием различных факторов, участвующих в регуляции центрального и регионального кровообращения. Повреждение одного или нескольких звеньев многоуровневой системы регуляции сердечно-сосудистой системы приводит к дисбалансу гемодинамических эффектов. Нарушенный симпатический контроль периферического и висцерального кровообращения, неполноценный мышечный насос, неэффективные кардиохронотропные реакции и дизрегуляция барорецепторного механизма оказывают декомпенсирующее влияние на сдвиги АД как на нагрузочных ступенях, так и на этапе восстановления [2]. Поэтому неадекватная динамика трендов ЧСС и СДД на ступенях и этапах велоэргометрической пробы в большинстве случаев будет свидетельствовать о несбалансированном включении и рассогласованности форсирующих и стабилизирующих рефлекторных реакций и повреждении лимбико-гипоталамических структур, обеспечивающих интеграцию и адаптацию системы кровообращения.

Результаты ТКДГ-мониторинга у лиц с удовлетворительной клинической переносимостью интенсивных физических нагрузок показали, что компенсация и стабилизация мозгового кровотока на фоне прессорных и депрессорных сдвигов центральной гемодинамики осуществляется преимущественно за счет ауторегуляторных реакций капиллярно-пиального русла.

Регистрируемая у больных с обмороками, сосудистыми цефалгиями и ДЭ сильная зависимость тренда ЛСК от сдвигов центральной гемодинамики указывала на выраженную дизрегуляцию и низкий уровень компенсации в системе мозгового кровообращения. Дизрегуляционные нарушения и тенденция к развитию цереброваскулярной декомпенсации часто проявлялись с начальных ступеней велоэргометрической пробы в виде неадекватной динамики значений ПИ Gosling. Неадекватные реакции резистивного русла являются следствием иерархической перестройки и неэффективного динамического взаимодействия различных контуров системы управления мозговым кровотоком.

Велоэргометрическая проба позволяет эффективно выявлять скрытую неполноценность адаптационных и компенсаторно-приспособительных механизмов кровообращения. При наличии у здоровых лиц дизрафических признаков и анатомического и/или функционального разобщения заднего отдела артериального круга большого мозга целесообразно проведение стресс-ТКДГ в условиях велоэргометрии для своевременной доклинической диагностики скрытой морфофункциональной неполноценности мозгового кровообращения.

Мы рекомендуем дополнительно использовать ТКДГ-критерии прекращения велоэргометрической пробы. Выполнение физической нагрузки останавливают при обнаружении тенденции к развитию мозговой гиперперфузии/гипоперфузии и прогрессирующем «раскачивании» трендов мозгового кровотока (критерий – темп прироста ЛСК<sub>ср</sub> более 30%), а также при регистрации материальной микроэмболии головного мозга (критерий – количество эмболических эпизодов более двух). ТКДГ-критерием декомпенсации мозгового кровотока как на нагрузочных ступенях, так и в восстановительном периоде являются сдвиги тренда ЛСК на 50% и более. На неадекватную реакцию капиллярно-пиального русла указывает отсутствие сильной обратной связи между сдвигами ТКДГ-показателей, что проявляется в недостаточных реципрокных изменениях или параллельных сдвигах ПИ Gosling по отношению к тренду ЛСК.

В кардиологической практике широко используют временную электрическую стимуляцию сердца в электрофизиологической диагностике и лечении пароксизмальных нарушений ритма сердца, а также для стресс-тестирования скрытой коронарной недостаточности. На фоне остро возникающих аритмий сердца нередко развивается церебральная симптоматика в виде головокружения, мелькания «мушек» перед глазами, шума в голове, обмороков, головной боли. Поэтому в протокол электрокардиостимуляции целесообразно дополнительно включать мониторинг мозгового кровотока. ТКДГ-критериями прекращения пробы являются развитие на нагрузочных ступенях прогрессирующей мозговой гипоперфузии и детекция микроэмболии.

Результаты ТКДГ-мониторинга при чреспищеводной электростимуляции сердца показали, что в условиях изолированного воздействия гиперхронотропной нагрузки компенсация мозгового кровотока осуществлялась за счет своеобразной дилататорной реакции резистивного русла на повышение частоты сосудистых пульсаций.

Известна роль миогенных регуляторных реакций в стабилизации мозгового кровотока при острых воздействиях физических факторов. Поэтому цереброваскулярная компенсация кардиохронотропных нагрузок реализуется, по-видимому, по миогенному контуру. Прогрессирующее снижение тренда ЛСК на фоне возрастания частоты сосудистых пульсаций при стабильных выбросе и СДД указывало на истощение компенсаторных возможностей капиллярно-пиального русла и перегруженность механизма миогенной регуляции мозгового кровообращения. Мы считаем, что при тахикардиях, не приводящих к снижению системного давления и не сопровождающихся эпизодами материальной микроэмболии, неустойчивость мозгового кровотока к воздействию высокочастотных сосудистых пульсаций может являться основной причиной цереброваскулярной декомпенсации. Устойчивость мозгового кровотока к хронотропным воздействиям и вероятность эмболии мозга на фоне резких колебаний ЧСС необходимо определять у больных с пароксизмальными формами аритмий сердца, при сочетании ДЭ с тахикардиями и ишемической болезнью сердца на поздних стадиях ДЭ, при атеросклеротических стенозах и окклюзиях сонных артерий, у пациентов с вегетативно-сосудистыми кризами, гипотоническими состояниями, дезадаптационными и соматогенными обмороками, при появлении церебральной симптоматики на фоне интенсивных физических нагрузок, при планировании кардиохирургических и ангиохирургических вмешательств. Самостоятельное значение имеет своевременная диагностика скрытой субклинической неустойчивости мозгового кровотока к кардиохронотропным воздействиям.

Дополнительное тестирование регионарного кровообращения помогало уточнять картину дизрегуляционного процесса и устанавливать экстрацеребральные механизмы обморочных состояний, сосудистых цефалгий и ДЭ. Известна роль симпатических влияний на сосудистое русло в перераспределении крови в организме в пользу жизненно важных органов. В условиях гемодинамического стресса рефлекторная вазоконстрикция сосудов почек, кожи и кишечника способствует централизации кровообращения и улучшению кровоснабжения скелетных мышц, мозга и сердца. Регистрируемая у больных рефлекторная недостаточность периферического и висцерального кровообращения является декомпенсирующим фактором для системы мозгового кровообращения при избыточных гемодинамических нагрузках.

Таким образом, кардиофизиологические нагрузочные пробы позволяют эффективно оценивать устойчивость мозгового кровотока к сдвигам системного кровообращения и получать наиболее полный объем диагностической информации о многоуровневых повреждениях компенсирующих механизмов при дизрегуляционной патологии мозгового кровообращения. Ортостатические нагрузки применяют для оценки нейрогенной регуляции кровообращения. Велоэргометрическую пробу используют для оценки компенсации и стабилизации мозгового кровотока на фоне прессорных и депрессорных сдвигов центральной гемодинамики в условиях интенсивных физических нагрузок. С помощью чреспищеводной электростимуляции сердца оценивают устойчивость мозгового кровотока к кардиохронотропным воздействиям.

## Литература

1. Акимов Г.А., Ерохина Л.Г., Стыкан О.А. Неврология синкопальных состояний. — М.: Медицина, 1987. — 208 с.
2. Аронов Д.М. Функциональные пробы с физической нагрузкой // Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. В 4 т., Т.1 / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — С. 292-311.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Палеев Н.Р. Оценка адаптационного потенциала системы кровообращения при массовых профилактических обследованиях населения // ЭП. — 1987. — № 10.
4. Бурцев Е.М., Молоков Д.Д. Роль реактивности церебральных сосудов в диагностике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 7. — С. 8-12.
5. Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Приоритетные направления научных исследований по проблеме ишемических нарушений мозгового кровообращения // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 1. — С. 3-8.
6. Гайдар Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при нейрохирургической патологии головного мозга // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Л., 1990. — 46 с.
7. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Насиров Ф.Н., Арефьев А.Е. Ультразвуковая доплеровская оценка функционального резерва печени // Хирургия. — 1992. — № 1. — С. 18-22.
8. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — Вып. 9. — С. 3-5.
9. Иванов С.В., Кудряшев В.Э., Добровольская Т.Н., Белецкий Ю.В. Реакция периферического кровообращения при нагрузке на тредмиле как критерий оценки центральной гемодинамики и анаэробного порога // Кардиология. — 1992. — № 11-12. — С. 49-52.
10. Карпов Ю.М. Атеросклероз. — М., 1998. — 567 с.
11. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология // Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 18-78.
12. Москаленко Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: физиологические основы, информационная значимость, критерии оценки // Физиол. журн. СССР. — 1986. — Т. 72, № 8. — С. 1027-1038.
13. Москаленко Ю.Е., Бекетов А.И., Орлов Р.С. Мозговое кровообращение. Физико-химические приемы изучения. — Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1988. — 159 с.
14. Москаленко Ю.Е., Хилько В.А. Принципы изучения сосудистой системы головного мозга человека. — Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1984. — 68 с.
15. Салов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. — Л., 1984.
16. Свистов Д.В., Парфенов В.Е., Храпов К.Н. Оценка текущего тонуса резистивных сосудов бассейна средней мозговой артерии при помощи компрессионного теста // Межд. симпозиум «Транскраниальная доплерография и интраоперационный мониторинг»: Науч. докл. — СПб., 1995. — С. 56-59.
17. Сидоренко Б.А., Савченко А.П., Лякишев А.А. и др. Сопоставление результатов чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия, велоэргометрии и селективной коронарографии при диагностике ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1985. — № 11. — С. 18-25.
18. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Атеросклероз магистральных артерий и роль кардиогенных факторов в развитии церебральной ишемии // Межд. симпозиум «Ишемия мозга»: Науч. докл. — СПб., 1997. — С. 163-164.
19. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. — М., 2006. — 256 с.
20. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. — СПб., 2005. — 224 с.
21. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. — М., 1996. — 449 с.
22. Шток В.Н. Головная боль. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
23. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation // Stroke. — 1987. — Vol. 18. — P. 771-775.
24. Aaslid R., Markwalder T.-M., Nornes H. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries // J Neurosurg. — 1982. — Vol. 57. — P. 769-774.
25. Gosling R.G., King D.H. Arterial assessment by Doppler shift ultrasound // Proc Roy Soc Med. — 1974. — Vol. 67. — P. 447-449.

*Статья впервые опубликована в «Трудах I Национального конгресса «Кардионеврология» под редакцией М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. Москва, 1-2 декабря, 2008 г.*