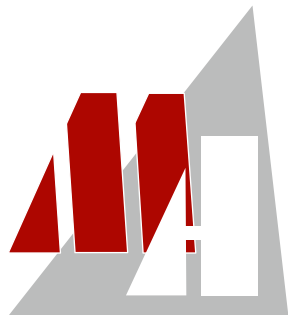


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

4 (341) 2018



CARDIOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

КАРДИОЛОГИЯ

том № 1

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

**Лидер* среди препаратов для снижения
мочевой кислоты в крови^{1,2}**



Уровень мочевой кислоты³
<360 мкмоль/л



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС

Регистрационное удостоверение П № 012684/01. **Торговое название:** Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол. **Фармакотерапевтическая группа:** противподагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор. **ПОКАЗАНИЯ.** Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочекаменная нефропатия; опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксидениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденинфосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детского возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:** Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

Реклама АЛР_афм_01/2018

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС

2. Россия, IMS, ноябрь 2017

3. М.С. Елисеев «Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы»; Научно-практическая ревматология 2014;52(2):141—146

* по продажам в упаковках и деньгах

РН: П № 012684/01

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Кардиология. Том 1

Медицинский алфавит №4 (341) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» **А.С. Ермолов**

Научный редактор журнала «Медицинский
алфавит» серии «Кардиология» **Р.Г. Оганов**

Объединенная Редакция журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.А. Голубев, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф., академик РАН
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С.Н. Шербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Кардиология»
Т.Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без дополнительных
согласований с авторами. Мнение редакции может
не совпадать с точкой зрения авторов опубликован-
ных материалов.

Редакция не несет ответственности за послед-
ствия, связанные с неправильным использованием
информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Подписан в печать 6 марта 2018 года.

Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обяза-
тельна. За содержание рекламы ответственность
несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Содержание

- 5 Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике
- 7 Эффективность милдроната у больных гипертонической болезнью с очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии эналаприлом
В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров, Д.А. Васильева, Е.Д. Стребкова
- 12 Атриовентрикулярные блокады (систематизация, диагностика, неотложная терапия). Лекция
М.А. Гуревич
- 15 Тилт-тест в оценке синкопальных состояний у молодых лиц
Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, И.И. Киселева
- 22 Моделирование прогностических значений параметров теста генерации тромбина у больных, перенесших стентирование коронарных артерий
В.А. Юдина, О.С. Мельничникова, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, Е.В. Воробейчиков
- 28 Использование лабораторных маркеров для прогнозирования вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Алтайского края
Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева, Г.Г. Соколова, И.В. Бобина, Е.Н. Воробьева
- 32 Эхокардиографическая оценка тромбоза ушка левого предсердия
А.А. Толстихина
- 42 Структурные изменения в миокарде крыс при экспериментальном гипотиреозе
В.С. Боташева, Н.И. Самойлова
- 46 Подписка

Contents

- 7 Efficacy of mildronate in patients with hypertensive disease with very high cardiovascular risk during enalapril therapy
V.P. Mikhin, F.E. Khlebodarov, D.A. Vasilyeva, E.D. Strebkova
- 12 Atrioventricular blockades (systematization, diagnosis, emergency therapy). Lecture
M.A. Gurevich
- 15 Tilt-test in assessment of syncope in young people
L.M. Makarov, V.N. Komoliatova, I.I. Kiseleva
- 22 Modelling prognostic values of parameters of thrombin generation test conducted on patients with coronary complications during first year after percutaneous intervention
V.A. Yudina, O.S. Melnichnikova, M.A. Karpenko, T.V. Vavilova, E.V. Vorobeychikov
- 25 Use of laboratory markers to predict possible complications of cardiovascular disease in residents of Altai territory
R.I. Vorobyov, E.A. Sharlaeva, G.G. Sokolova, I.V. Bobina, E.N. Vorobyova
- 32 Echocardiographic assessment of left atrial appendage thrombosis
A.A. Tolstikhina
- 42 Structural changes in myocardium of rats with experimental hypothyroidism
V.S. Botasheva, N.I. Samoylova
- 46 Subscription



Главный редактор серии «Кардиология»
Оганов Рафаэль Гегамович

Редакционная коллегия

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф., кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф., вице-президент РосОКР, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ», г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., Обособленное структурное подразделение ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения «Российский геронтологический научно-клинический центр», г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф., руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва

Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф., член-корр. РАЕН, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Курск

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф., академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., академик РАН, проф., директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Editorial Council

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyorkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyova N. M., MD, PhD

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., MD, DMSci, professor, RANS Corr. Member

Oganov R. G., MD, DMSci, professor, RASCI Corr. Member

Razumov A. N., MD, DMSci, professor, RASCI Corr. Member

Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый инфаркт миокарда. // Медицинский алфавит. — 2014. — Том 2 (Кардиология), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике*

Недавно завершилась I Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа по выявлению распространенности гиперурикемии (повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови) в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями. Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, член правления Российского медицинского общества артериальной гипертензии Давид Васильевич Небиеридзе рассказал, насколько важны результаты исследования.

— *Давид Васильевич, Вы — эксперт в области профилактики метаболических нарушений. Расскажите, пожалуйста, об этой программе.*

— Она уникальна: пациенты определяли уровень мочевой кислоты на приеме у врача, используя систему Easy Touch, предназначенную для самостоятельного измерения уровня мочевой кислоты в крови с помощью тест-полосок. Результаты анализа появлялись на экране монитора через шесть секунд. За рубежом есть подобные исследования, но не такие масштабные, и проводят их не на приеме у врача.

В наблюдательном исследовании участвовали 880 врачей, почти 10 тысяч пациентов более чем из 50 городов России. Проанализированы данные 9617 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, наблюдающихся в 395 различных лечебно-профилактических учреждениях, 4176 (43,4%) обследованных — мужчины; 5441 (56,6%) — женщины. Неинтервенционная программа и анализ данных проводились РООИ «Здоровье человека» при поддержке компании «ЭГИС».

Критерии включения позволили сформировать группу пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болями в суставах.

Существуют данные о связи повышенного уровня мочевой кислоты с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Данное наблюдательное исследование позволило объективно оценить масштаб этих связей. Это очень важно, поскольку повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

— *К какому выводу пришли исследователи?*

— Следует отметить два главных вывода: при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом уровень мочевой кислоты повышен почти у половины пациентов (49,9%) и у 70% тех, кто имел АГ с артралгиями.

— *Получается, в ходе исследования сделаны два открытия?*

— Это не открытия. В ходе исследования подтверждена связь гиперурикемии с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, установлен масштаб проблемы. Кроме того, у многих обследованных были диагностированы избыточный вес или ожирение первой степени — средний показатель индекса массы тела составил 29,44 у мужчин и 30,16 у женщин. Это выше нормы.

— *В научной литературе обсуждается роль гиперурикемии в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Или гиперурикемия сама является следствием ССЗ и несущественно влияет на их прогрессирование?*

— Сложный вопрос. Одни исследования выявили такую связь, другие неполностью ее доказали. Есть основания полагать, что мочевая кислота способствует развитию ССЗ, поскольку влияет на свертываемость крови и тромбообразование, на сосуды, то есть ускоряет развитие атеросклероза, что в конечном итоге и приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям. Что здесь причина, что следствие, до сих пор точно не установлено. Может быть, это и не столь важно: просто надо корректировать гиперурикемию.

— *Какие еще сопутствующие симптомы (синдромы, заболевания) отличают артериальную гипертензию в сочетании с гиперурикемией от гипертензии с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови?*

— Здесь три варианта: артериальная гипертензия с повышенной мочевой кислотой, но без симптомов, то есть случайное определение мочевой кислоты; подагра — когда уровень мочевой кислоты повышен. Ее

* Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017; 13(6). С. 885–886. / Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017; 13(6). С. 885–886.

симптомы — боли в суставах, покраснение, отеки и т.п. Третий вариант — самый запущенный: это сердечно-сосудистые и почечные заболевания. Повышенный уровень мочевой кислоты через гипертензию или самостоятельно ведет к поражению суставов, почек и к другим сопутствующим заболеваниям.

— **Какие медикаментозные методы существуют для коррекции повышенного уровня мочевой кислоты при сердечно-сосудистом риске?**

— Из медикаментозных препаратов подавляет образование мочевой кислоты и ее солей аллопуринол. Но иногда можно обойтись немедикаментозными методами, достаточно соблюдать диету. Но если на ее фоне уровень мочевой кислоты не снижается, необходимо перейти на аллопуринол, а также на другие препараты, снижающие риск прогрессирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

— **Как не допустить развития гиперурикемии?**

— В первую очередь периодически контролировать уровень мочевой кислоты и соблюдать диету. Но как только мочевая кислота повышается, следует ограничить продукты, богатые пуринами (жареное мясо, птицу

и рыбу, копчености, колбасы, бульоны, печень, бобовые, кофе, шоколад), а также любой алкоголь. В рацион нужно включать больше фруктов, особенно яблоки, лимоны, зелень, морковь, огурцы, очищенный картофель, творог, сметану, нежирное вареное мясо и рыбу, растительное масло, особенно оливковое, зеленый чай и арбуз.

— **Какое значение имеют результаты этого исследования для вас как члена экспертной группы ряда отечественных кардиологических рекомендаций?**

— Самое существенное. Результаты программы, показавшие частое выявление повышенного уровня мочевой кислоты при АГ, имеют важное практическое значение. В российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии определение уровня мочевой кислоты не входит в перечень обязательных исследований, поэтому результаты этой программы дают серьезное основание для постановки вопроса о включении определения уровня мочевой кислоты в перечень обязательных исследований при АГ. Тем более что в Европейских рекомендациях определение уровня мочевой кислоты входит в список обязательных исследований при АГ.

Наталья Долгушина



Компания «Такеда Россия» объявляет о выводе на отечественный рынок нового комбинированного сахароснижающего препарата

Компания «Такеда Россия» объявляет о выводе на российский рынок нового комбинированного сахароснижающего препарата, который органично дополнит портфель «Такеда» в области сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ. Препарат является собственной разработкой компании Takeda и предназначен для пациентов с сахарным диабетом второго типа старше 18 лет. Новый сахароснижающий препарат представляет собой комбинацию двух гипогликемических средств с взаимодополняющими механизмами действия, направленными на основные звенья патогенеза сахарного диабета второго типа: алоглиптина, ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 и метформина, представителя класса бигуанидов. По данным исследования ENDURE, совместное применение алоглиптина и метформина обеспечивает более длительный гликемический контроль по сравнению с комбинацией метформина с производным сульфонилмочевины.

Новый комбинированный сахароснижающий препарат показан пациентам, у которых терапия одним препаратом уже неэффективна, а также для старта терапии, если пациент имеет исходно высокие цифры гликированного гемоглобина и нуждается сразу в комбинированной терапии. Комбинация алоглиптина и метформина обеспечивает комплементарное действие на основные звенья патогенеза

сахарного диабета второго типа, эффективный контроль гликемии и более значимое снижение гликированного гемоглобина в отличие от монотерапии.

Исследование биоэквивалентности препарата с участием пациентов из России показало, что комбинированный сахароснижающий препарат по своим свойствам идентичен совместному применению препаратов алоглиптина и метформина. Новое лекарственное средство можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими средствами.

Появление на российском рынке нового сахароснижающего препарата актуально на фоне роста распространенности сахарного диабета, достигающего, по оценкам экспертов, масштабов эпидемии во многих развивающихся и большинстве развитых стран. По данным исследования NATION, в России около 5,9 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет больны сахарным диабетом второго типа, из них большому количеству требуется экстренная оптимизация антидиабетической терапии из-за крайне неудовлетворительного контроля заболевания (уровень HbA1c > 9%).

Новый комбинированный сахароснижающий препарат будет представлен медицинскому сообществу в рамках VIII Всероссийского диабетологического конгресса, а поставки препарата начнутся с середины апреля.



Эффективность милдроната у больных гипертонической болезнью с очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии эналаприлом

В. П. Михин, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Ф. Е. Хлебодаров, д.м.н., зам. гл. врача по клинико-экспертной работе²

Д. А. Васильева, к.м.н., доцент кафедры¹

Е. Д. Стребкова, студентка VI курса¹

¹Кафедра внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

²ОБУЗ «Железнодорожная городская больница № 2» Курской области, г. Железнодорожный

Efficacy of mildronate in patients with hypertensive disease with very high cardiovascular risk during enalapril therapy

V. P. Mikhin, F. E. Khlebodarov, D. A. Vasilyeva, E. D. Strebkova

Kursk State Medical University, Kursk; Zheleznogorsk City Hospital No. 2 of the Kursk Region; Russia

Резюме

Изучено влияние сочетанного применения милдроната и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления, внутрисердечную гемодинамику у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Установлено, что использование милдроната в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом способствует более эффективной коррекции суточного профиля артериального давления, способствует нормализации параметров свободнорадикального окисления, улучшает функцию эндотелия, морфофункциональное состояние левого желудочка. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности использования милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоцитопротекторы, милдронат, эналаприл.

Summary

The effect of combined application of mildronate and inhibitor of angiotensin converting enzyme enalapril on blood lipid peroxidation products, endothelial function, daily profile of arterial pressure, intracardiac hemodynamics in patients with essential arterial hypertension was studied. It has been established that the use of mildronate combined with traditional antihypertensive therapy with an angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril promotes more efficient correction of the daily blood pressure profile, promotes normalization of parameters of free radical oxidation, improves endothelial function, and the morphofunctional state of the left ventricle. The results of the study indicate the promise of using mildronate in the complex treatment of hypertensive disease.

Key words: arterial hypertension, cardiocytoprotectors, mildronate, enalapril.

Лечение и профилактика артериальной гипертензии в настоящее время является актуальной проблемой Российского здравоохранения. Смертность в Российской Федерации от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта — основных осложнений артериальной гипертензии — является наиболее высокой в Европе. У мужчин в возрасте 45–74 лет ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт являются причиной 87,5% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин того же возраста — 85% [2, 6, 9].

В результате научных исследований в 90-х годах XX века выявлена важная роль процессов свободнорадикального окисления липидов в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований показана перспективность включения в комплексную терапию гипертонической болезни антиоксидантов — цитопротекторов [1, 3, 8, 10]. Имеются данные о том, что

включение цитопротекторов (Милдронат, этилметилгидроксипиридина сукцинат) в состав комплексной терапии артериальной гипертензии улучшало клиническое течение гипертонических кризов, уменьшало частоту их рецидивов и сердечно-сосудистых осложнений, ускоряло достижение целевого уровня АД [4], повышало эффективность гипотензивных средств [5]. Описана способность этих препаратов при длительной терапии ускорять ремоделирование левого желудочка на фоне достижения целевого АД, повышать эффективность гипотензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), улучшать суточный профиль АД у больных с АГ, снижать выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, уменьшать число лиц с наиболее опасными с точки зрения развития инсульта, ночными профилями АД (найт-пикет, овер-диппер) [7]. Есть данные о способности

цитопротекторов улучшать функцию сосудистого эндотелия у больных ИБС и АГ [8, 11], увеличивать степень эндотелийзависимой вазодилатации, что выражалось в увеличении диаметра плечевой артерии в ответ на транзиторную ишемию при ее сдавлении (манжеточная проба) и свидетельствовало об активации экспрессии эндотелиального NO [12], улучшении функциональной активности сосудистого эндотелия [13, 14], оптимизации вторичной профилактики АГ [15, 16].

Цель исследования: определить эффективность милдроната при его сочетанном применении с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом у больных артериальной гипертензией с очень высоким сердечно-сосудистым риском и определить влияние милдроната на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), функцию со-

Таблица 1
Динамика параметров ПОЛ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm m$)

Параметры	До лечения		1 месяц		6 месяцев		8 месяцев	
	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат
ДК (нмоль/л)	19,45 $\pm$ 2,45	19,83 $\pm$ 0,83	15,62 $\pm$ 2,27***	13,63 $\pm$ 0,99***	15,67 $\pm$ 2,32***	12,25 $\pm$ 0,95***	15,44 $\pm$ 2,17***	16,28 $\pm$ 0,86***
МДА (нмоль/л)	15,71 $\pm$ 2,92	16,14 $\pm$ 1,01	13,88 $\pm$ 2,20*	13,36 $\pm$ 1,14**	13,16 $\pm$ 2,17**	12,20 $\pm$ 1,17***	13,03 $\pm$ 2,35**	14,83 $\pm$ 1,02

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

судистого эндотелия, суточный профиль артериального давления (АД), внутрисердечную гемодинамику.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 40 больных эссенциальной артериальной гипертензией (31 мужчина, 9 женщин). Возраст больных, включенных в исследование, составлял от 39 до 62 лет, гипертонический анамнез — от 6 до 18 лет.

В исследование включались больные с легкой и умеренной артериальной гипертензией с поражением сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, стабильная стенокардия напряжения I функционального класса). Пациенты имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [9]. До начала исследования больные гипотензивные препараты принимали нерегулярно (индапамид 2,5 мг/сут.).

Больные были рандомизированы на две группы по 20 человек. Критерии рандомизации: пол, возраст и степень тяжести артериальной гипертензии. В течение первых десяти суток исследования в обеих группах проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата (20–40 мг/сут.) и коррекции АД. С 11-х суток исследования в основной группе к лечению добавлялся милдронат перорально в дозе 500 мг два раза в сутки. На шестой месяц лечения милдронат отменялся. До включения в исследование и в процессе исследования (6 месяцев) больные получали аторвастатин (10–20 мг), ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут.) и продолжили прием индапамида (2,5 мг/сут.).

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения у пациентов исследовалось содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), проводилась эхокардиография с определением индекса массы миокар-

да левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ), исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (методом доплерографии), определялась толщина комплекса интим-медиа (КИМ) на сонной артерии (методом сонографии), проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением среднесуточных систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления (ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД).

Полученные данные были подвергнуты обработке стандартными статистическими методами с расчетом р-критерия Стьюдента.

Результаты работы и их обсуждение

Все изучаемые параметры в основной и контрольной группах до начала исследования были статистически сопоставимы.

Динамика параметров ПОЛ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения представлена в табл. 1. К первому месяцу лечения уровень ДК в группе, в которой проводилась монотерапия эналаприлом, снизился на 19,7%, МДА — на 11,6%. У больных, получавших милдронат, снижение ДК составило 31,3%, МДА — 17,2%. К шестому и восьмому месяцам лечения в контрольной группе уровень продуктов ПОЛ не претерпел существенных измене-

ний. В основной группе к шестому месяцу лечения уровень ДК по сравнению с исходным снизился на 38,2%, МДА — на 24,4%. Отмена милдроната привела к повышению уровня продуктов ПОЛ в сыворотке крови. При этом уровень МДА сравнялся с исходным, а уровень ДК оставался меньше, чем исходный ($P < 0,001$).

На рис. 1 представлена динамика ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных больных. Увеличение ЭЗВД плечевой артерии к первому месяцу лечения отмечалось как в основной ($P < 0,001$), так и в контрольной группе ($P < 0,01$), при этом у больных, получавших милдронат, динамика ЭЗВД была более выраженной ($P < 0,05$). К шестому и восьмому месяцам исследования ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в основной и контрольной группах не отличалась.

Изменение толщины КИМ представлено на рис. 2. К первому месяцу исследования толщина КИМ в обеих группах не изменилась. В контрольной группе к шестому месяцу лечения толщина КИМ уменьшилась на 9,7%, к восьмому — на 10,3%. В группе, в которой проводилось комбинированное лечение эналаприлом и милдронатом, уменьшение толщины КИМ было более выраженным ($P < 0,01$) и составило к шестому месяцу 16,2%. Несмотря на отмену милдроната, толщина КИМ в основной группе продолжала снижаться (17,8% по сравнению с исходным показателем).

В табл. 2 представлена динамика параметров суточного профиля АД у обследованных больных. Снижение САД и ДАД к первому месяцу исследования отмечалось в обеих группах. При этом у пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалась более выраженная ($P < 0,01$) динамика САД. В основной группе САД уменьшилось на 14,6%, в кон-

трольной — на 12,5 %. К шестому месяцу исследования в контрольной группе САД снизилось на 19,2 %, ДАД — на 18,9 %. В основной группе отмечалось более выраженное снижение ($P < 0,05$): САД уменьшилось на 23,2 %, ДАД — на 22,4 %. После отмены милдроната средние показатели АД в обеих группах выровнялись.

Показатели нагрузки давлением в обеих группах снизились к первому месяцу лечения. При этом в группе, в которой использовался милдронат, отмечалось более выраженное ($P < 0,05$) уменьшение ИВСАД (36,3 %) и ИПСАД (74,8 %). В контрольной группе снижение аналогичных показателей составило соответственно 25,4 и 62,1 %. К шестому месяцу исследования уменьшение всех параметров нагрузки давлением в основной группе было более выраженным, чем в контрольной группе. Снижение ИВСАД у больных, получавших милдронат, составило 81,3 %, ИВДАД — 64,7 %, ИПСАД — 95,4 %, ИПДАД — 88,0 %. В контрольной группе аналогичные параметры уменьшились на 60,2; 43,5; 85,7 и 76,5 %. Через два месяца отмены милдроната показатели нагрузки давлением в обеих группах выровнялись.

Изменение параметров внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью на фоне лечения показано в табл. 3.

В основной группе к шестому месяцу лечения снижение ИММЛЖ было более выраженным ($P < 0,001$) и составило 16,8 %. В контрольной группе аналогичный показатель уменьшился на 10,6 %. Отмена милдроната в основной группе не привела к существенно изменению параметра.

В основной группе к первому месяцу исследования отмечалось уменьшение ВИВР на 3,5 %. В группе, где проводилась монотерапия, показатель не изменился. К шестому месяцу лечения у больных, получавших комбинированную терапию с применением милдроната, снижение показателя было более существенным ($P < 0,001$) и составило 15,8 % (в контрольной группе — 10,5 %). После отмены милдроната показатель продолжал снижаться (18,4 % по сравнению с исходным значением).

Отношение Е/А в обеих группах увеличилось к первому месяцу лече-

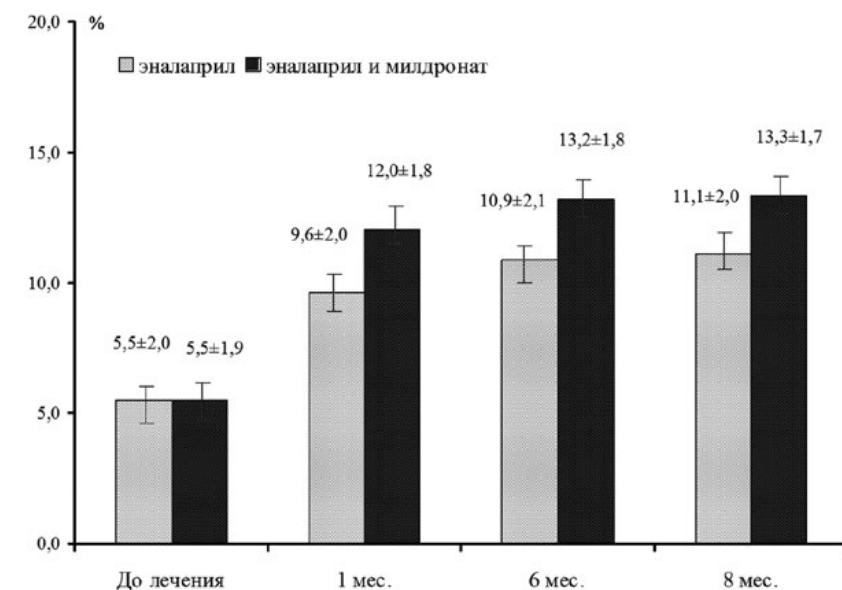


Рисунок 1. Величина ЭВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (%).

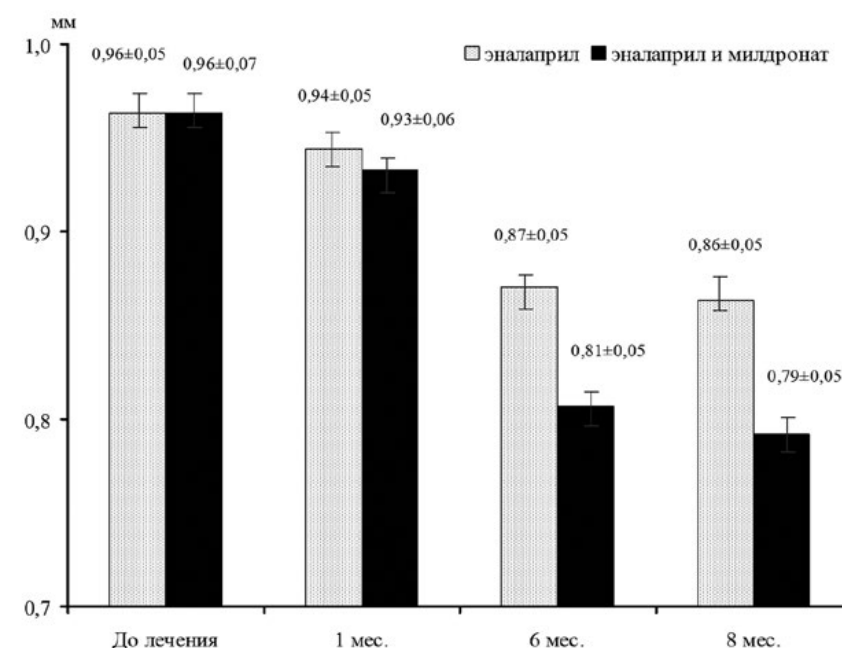


Рисунок 2. Толщина КИМ у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (мм).

ния. При этом на всех этапах исследования в группе, где проводилась комбинированная терапия, отмечалась более выраженная динамика ($P < 0,001$). В основной группе увеличение Е/А к первому месяцу лечения составило 20,6 %, к шестому — 49,2 %, к восьмому — 53,8 %, в контрольной группе соотношение увеличилось соответственно на 8,1 %; 24,3 %; 27,8 %.

Увеличение ФВ в группе, где использовался милдронат, произошло к шестому месяцу терапии: показатель увеличился на 6,3 %. После отмены мил-

дроната ФВ существенно не изменилась. В группе, в которой проводилась монотерапия, увеличение ФВ отмечалось лишь к восьмому месяцу лечения (3,9 %).

Таким образом, включение в терапию ингибитором АПФ эналаприлом кардиопротектора милдроната приводило к более быстрому и существенному снижению содержания в крови продуктов ПОЛ. Применение в сочетании с эналаприлом милдроната способствовало улучшению функции эндотелия сосудистой стенки, что выражалось в более быстрой нормализации ЭВД плечевой

Таблица 2
Динамика параметров суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М ± m)

Параметры	До лечения		1 месяц		6 месяцев		8 месяцев	
	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат
САД (мм рт. ст.)	160,8 ± 11,2	158,96 ± 5,14	140,8 ± 5,2***	135,68 ± 1,90***	129,2 ± 7,6***	122,10 ± 2,00***	129,2 ± 9,9***	126,20 ± 1,77***
ДАД (мм рт. ст.)	101,9 ± 10,9	102,37 ± 4,58	90,5 ± 10,2**	89,55 ± 1,91***	84,4 ± 7,4***	79,42 ± 2,54***	83,6 ± 7,6***	82,81 ± 2,63***
ИВСАД (%)	93,9 ± 10,7	89,52 ± 5,55	70,1 ± 15,8***	56,99 ± 6,02***	37,0 ± 21,4***	16,73 ± 4,38***	37,5 ± 30,1***	28,79 ± 5,98***
ИВДАД (%)	86,0 ± 15,8	85,62 ± 8,17	65,5 ± 29,9*	64,52 ± 6,51***	50,0 ± 22,1***	30,20 ± 8,75***	46,6 ± 26,1***	45,71 ± 9,87***
ИПСАД (мм рт. ст.)	28,4 ± 11,4	26,94 ± 5,13	10,8 ± 3,9***	6,78 ± 1,41***	4,1 ± 3,0***	1,25 ± 0,39***	4,4 ± 4,5***	2,63 ± 0,95***
ИПДАД (мм рт. ст.)	17,6 ± 10,1	18,42 ± 4,10	9,6 ± 7,0**	6,92 ± 1,23***	4,9 ± 3,5***	2,21 ± 1,08***	4,2 ± 4,0***	3,94 ± 1,45***

Примечание: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001 в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3
Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью на фоне лечения (М ± m)

Параметры	До лечения		1 месяц		6 месяцев		8 месяцев	
	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат	Эналаприл	Эналаприл и милдронат
ИММЛЖ (г/м²)	156,1 ± 2,8	155,8 ± 2,5	147,6 ± 3,0***	148,6 ± 2,7***	139,5 ± 2,9***	129,7 ± 3,0***	137,3 ± 2,6***	127,9 ± 2,8***
ВИВР (мс)	113,6 ± 1,4	114,4 ± 1,8	111,6 ± 1,4	110,4 ± 1,8**	101,7 ± 1,7***	96,4 ± 2,4***	98,6 ± 1,6***	93,4 ± 2,3***
Е/А	0,97 ± 0,03	0,98 ± 0,03	1,05 ± 0,03**	1,18 ± 0,02***	1,21 ± 0,04***	1,47 ± 0,03***	1,24 ± 0,04***	1,51 ± 0,03***
ФВ (%)	62,7 ± 1,8	62,4 ± 1,8	63,0 ± 1,5	63,3 ± 1,4	64,7 ± 1,2	66,4 ± 1,0***	65,2 ± 1,1*	65,9 ± 1,0**

Примечание: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001 в сравнении с исходным уровнем.

артерии и уменьшении толщины КИМ на сонной артерии. Литературные данные также свидетельствуют о положительном влиянии милдроната на функцию эндотелия сосудистой стенки [4].

Следствием нормализации процессов свободнорадикального окисления и улучшения функции эндотелия сосудистой стенки в основной группе, возможно, явилось более быстрое и существенное снижение среднего уровня АД и показателей нагрузки давлением.

У больных, получавших терапию милдронатом, в большей степени, чем при монотерапии эналаприлом, отмечалось улучшение как систолической, так и диастолической функций левого желудочка, отмечалось обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Следует отметить эффект последнего действия милдроната, который выражался в сохранении через два месяца после отмены препарата более низкого в сравнении с контрольной группой содержания ДК крови, снижении толщины КИМ, ИММЛЖ, ВИВР, увеличении отношения Е/А.

Выводы

1. Применение у больных эссенциальной артериальной гипертензией в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего

фермента эналаприлом препарата милдронат способствует нормализации параметров свободнорадикального окисления.

- Использование при гипертонической болезни вместе с эналаприлом милдроната улучшает функцию эндотелия сосудистой стенки.
- Включение в терапию эналаприлом у больных артериальной гипертензией препарата милдронат ускоряет нормализацию параметров суточного профиля артериального давления.
- Сочетанная терапия эналаприлом и милдронатом у больных гипертонической болезнью улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка.

Список литературы

- Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 256 с.
- Доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации. О ходе реализации концепции развития здравоохранения и медицинской науки, задачах на 2001–2005 гг. и на период до 2010 г. — М.: 2001. — 100 с.
- Зенков Н. К. Окислительный стресс. / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М.: Наука, 2001. — 342 с.
- Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии / Голиков А. П., Михин В. П., Полуликов В. Ю. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6 ч. 2. — С. 66–74.
- Роль цитопротекторов в лечении больных с артериальной гипертензией на фоне терапии Эналаприлом / Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 5. — С. 46–50.
- Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. Справочник практикующих врачей / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская; под ред. В. С. Моисеева. — М.: Фортэ АРТ, 2002. — 100 с.
- Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2 / Михин В. П. // Архив внутренней медицины. — 2014. — № 2(16). — С. 33–40.
- Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции / Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Буваляев В. И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003; 4. — С. 26–30.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–26.
- Эффективность кардиоцитопротектора мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертензии / В. П. Михин, Н. В. Болдина, М. А. Черныгина и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 43–48.
- Сравнительная эффективность влияния кардиоцитопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / Михин В. П., Колонцова Т. Ю., Шарова В. Г. // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — № 5. — С. 137–143.
- Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / Моисеева О. М., Александрова Л. А., Емельянов И. В. и др. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 202–205.
- Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии / Бойцов С. А. // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 3 — С. 2–9.
- Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Шальнова С. А., Балашова Ю. А., Константинов В. В. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 45–50.
- Новые способы оптимизации противоишемической терапии / Драпкина О. М., Козлова Е. И. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 1(81). — С. 82–84.
- Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ-возможности фиксированной комбинации Логимакс / Остроумова О. Д., Жукова О. В., Ерофеева А. Г., Отделенов А. В. // Российский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 8. — С. 548–551.



МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество и успешный опыт,
которому доверяют¹⁻⁶:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии⁵
- более 25 лет успешной клинической практики в России¹⁻⁶
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁶

Для сердца, мозга и сосудов!



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

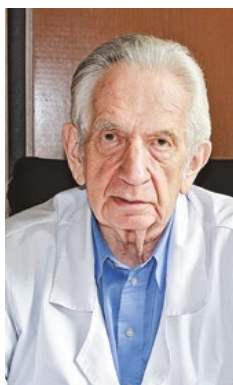
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае сосудистой и дистрофической патологии сосудов глазного дна. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормальной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **С осторожностью:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®.** **Побочное действие:** редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспепсические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подъязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). **Особые указания:** пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ® у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. **Литература:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., раств.), рег. уд.: ЛС-001115 от 12.05.2011/ П N016028/02 от 23.10.2014. 2. «Милдронат» в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерев, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 3. «Милдронат» в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 4. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 5. Grindeks Internal Data. 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.



М. А. Гуревич

Атриовентрикулярные блокады (систематизация, диагностика, неотложная терапия). Лекция

М. А. Гуревич, проф.

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Atrioventricular blockades (systematization, diagnosis, emergency therapy). Lecture

М. А. Gurevich

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

Описаны различные формы атриовентрикулярных блокад, их диагностика, клиническая симптоматика. Представлены современные методы консервативной терапии. Показания и противопоказания к имплантации ЭКС, реанимационные пособия.

Ключевые слова: атриовентрикулярные блокады; медикаментозная терапия; имплантация ЭКС; дистальная, проксимальная формы.

Summary

Various forms of atrioventricular blockades, their diagnosis, clinical symptoms are described. Modern methods of conservative therapy are presented. Indications and contraindications for implantation of ECS, resuscitation aids.

Key words: atrioventricular blockades; drug therapy; implantation of ECS; distal, proximal forms.

Атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) являются проявлением патологии определенного уровня АВ-проводящей системы. От диагностической верификации уровня АВ-проводимости зависят рациональность терапии и прогноз АВ-блокады (дистальные поражения прогностически менее благоприятны).

I степень. Замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам: удлинение интервала PQ > 200 мс (0,2), комплекс QRS обычно узкий, соотношение Р и QRS равно 1:1.

II степень. Тип Мобитц-1: прогрессивное удлинение интервала PQ с последующим «выпадением» комплекса QRS (периодика Самойлова-Венкебаха), комплексы QRS, соотношение Р и QRS > 1.

Тип Мобитц-2: «выпадение» комплекса QRS при стабильном интервале PQ, чаще узкие комплексы QRS, соотношение Р и QRS > 1, может быть 2:1, 3:1 и т.д.

При АВ-блокадах I степени и II степени первого типа обычно не требуется экстренных мероприятий. При АВ-блокадах II степени второго типа и полной АВ-блокаде необходимы следующие мероприятия:

1. устранение и терапия возможных причин (инфаркт миокарда (ИМ), передозировка лекарственных средств, электролитные расстройства);
2. назначение внутривенно 0,1-процентного раствора атропина 1 мл на 10 мл физиологического раствора, который может устранить нарушения АВ-проводимости, обусловленные гипертонусом блуждающего нерва,

но не влияет на проводимость на уровне системы Гиса-Пуркинье, на ЭКГ регистрируется АВ-блокада с широкими комплексами QRS. Эффект атропина длится около трех часов;

3. больным с АВ-блокадой II степени второго типа и полной АВ-блокадой на уровне системы Гиса-Пуркинье или сопровождающейся нарушениями гемодинамики или синкопальными состояниями показана временная эндокардиальная стимуляция.

III степень. Полная АВ-блокада (предсердные стимулы не проводятся на желудочки), зубцы Р и QRS регулярные, отмечается полная диссоциация возбуждения предсердий и желудочков. Ни один Р-зубец не связан с комплексом QRS, частота Р больше частоты QRS.

АВ-блокада I степени обычно не проявляется клинической симптоматикой.

АВ-блокады II и III степени относительно редко не имеют клинических проявлений. При них возникает общая слабость, одышка, предобморочные и обморочные состояния.

Возможные причины АВ-блокад:

- повышенный тонус n. vagus (эти формы характеризуются благоприятным прогнозом, нередко бессимптомным течением, регистрацией на ЭКГ узких комплексов QRS);
- первичные заболевания проводящей системы;

- поражения миокарда (ИМ, фиброз, аутоиммунное воспаление, инфильтрация, болезни накоплений и др.) с повреждением системы Гиса-Пуркинье (частое уширение и деформация комплексов QRS, неблагоприятный прогноз);
- врожденные блокады;
- медикаментозные воздействия (комбинация препаратов, угнетающих АВ-проводимость, β -адреноблокаторы, АК, сердечные гликозиды и др.).

Проявляются нарушениями гемодинамики и обмороками, показано динамическое наблюдение.

При наличии на ЭКГ ритма с узкими комплексами QRS — узкие комплексы QRS наблюдаются при проксимальных АВ-блокадах, имеющих благоприятный прогноз.

Необходимо отменить препараты, ухудшающие АВ-проводимость (антиаритмики, НПВС, стероидные гормоны, сердечные гликозиды и др.).

При блокадах на уровне АВ-соединения прогноз относительно благоприятный (узкие комплексы QRS, частота замещающего ритма более 4 в минуту).

Чем дистальнее блокада, тем хуже прогноз. Стойкая АВ-блокада II степени второго типа и полная АВ-блокада на дистальном уровне увеличивают летальность и обычно требуют имплантации постоянного ИВР вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматики.

Интервал PQ $> 0,28$ с показателен для АВ-блокады на уровне АВ узла, интервал PQ $< 0,28$ с характерен для АВ-блокады на уровне нижеузловой системы АВ-проведения. Величина QRS $> 0,12$ с характерна для АВ-блокады на уровне системы ножек пучка Гиса, $< 0,12$ с показательна для локализации блока на уровне АВ узла и пучка Гиса.

Пробы с внутривенным введением атропина и физическими упражнениями улучшают АВ-проводимость при локализации блока на уровне АВ-узла и ухудшают при локализации блока на уровне нижеузловой системы АВ-проведения. Вагусные пробы ухудшают АВ-проводимость при локализации патологии на уровне нижеузловой системы АВ-проведения.

АВ-блокада II степени первого типа с периодикой Самойлова-Венкебаха. Причиной являются повышение тонуса блуждающего нерва, кардиосклеротические поражения проводящей системы сердца и токсическое влияние лекарственных препаратов.

При остроразвившейся АВ-блокаде II степени первого типа необходимо исключить ОКС с окклюзией правой коронарной артерии, острую стадию нижнего ИМ.

АВ-блокада II степени второго типа — дистальное, прогностически неблагоприятное нарушение проводимости. Эта блокада, как правило, локализуется в области ножек пучка Гиса, реже — на уровне ствола. Комплексы QRS чаще широкие, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Когда патология проводимости локализуется на уровне пучка Гиса, комплексы QRS узкие (QRS $< 0,12$ с), повреждение на уровне ножек пучка Гиса приводит к расширению комплекса QRS ($\geq 0,12$ с).

АВ-блокада II степени типа II (Мобитц-2). Это дистальное, прогностически неблагоприятное нарушение проводимости — блокада, как правило, локализуется в области ножек пучка Гиса, комплексы QRS чаще широкие и имеют вид блокады ПНПГ. Причины развития АВ блокады II степени типа II — чаще кардиосклеротическое повреждение, окклюзия левой нисходящей артерии в острой стадии ИМ.

Полная АВ-блокада (АВ-блокада III степени). Полное отсутствие проведения импульса от предсердий к желудочкам, компенсируют это состояние выскальзывающие замещающие ритмы.

- Широкие комплексы QRS — признак желудочкового замещающего ритма.
- Для АВ узла характерна частота 40–50 импульсов в минуту.

Нижний ИМ. Полная АВ-блокада обычно носит преходящий характер, необходимо проведение реперфузионной терапии (введение тромболитика, ЧКА), которая приводит к восстановлению проводимости. Если нарушение проводимости сохраняются более семи дней, следует решить вопрос об имплантации постоянного кардиостимулятора.

Передний ИМ — неблагоприятный прогностический признак при возникновении полной АВ-блокады, являющейся следствием повреждения проводящей системы. Показана временная эндокардиальная стимуляция.

Неотложная помощь

Устранение и лечение возможных причин (ИМ, передозировка лекарственных препаратов, электролитные расстройства).

Назначение внутривенно 0,1-процентного раствора атропина 1 мл на 10 мл физиологического раствора. Обычно могут устраняться нарушения АВ-проводимости, обусловленные гипертонусом блуждающего нерва, но не влияют на проводимость на уровне системы Гиса-Пуркинье. Эффект атропина длится около трех часов.

Больным с синдромом Фредерика — сочетание АВ-блокады с фибрилляцией — трепетанием предсердий (блокада на уровне АВ-соединения с узкими или широкими комплексами QRS), сопровождающимся нарушениями гемодинамики или синкопальными состояниями, показана временная эндокардиальная стимуляция.

Лечение атриовентрикулярных блокад

АВ-блокада I степени до выяснения возможных причин обычно не требует специального лечения, необходимо динамическое наблюдение с повторной регистрацией ЭКГ и ХМ для исключения АВ-блокад более высоких степеней и возможных заболеваний CCC (ревматизм, миокардит и др.). при функциональном характере — коррекция вегетативного статуса: холинолитики (атропин, платифиллин), коринфар (10 мг 3–4 раза в сутки), беллоид (одна таблетка 3–4 раза в сутки), теопэк (1/4 таблетки 2–3 раза в сутки), изадрин (0,005 — под язык).

АВ блокада II степени типа Мобитц-1. Наблюдение, повторная регистрация ЭКГ и ХМ, коррекция вегетативного статуса: атропин, платифиллин, клоназепам.

При остром возникновении АВ-блокады с клиническими проявлениями и частым выпадением комплексов QRS:

- 0,5 мл 0,1-процентного раствора атропина сульфата внутривенно медленно; затем 0,5–1,0 мг с интервалами 3 минуты до суммарной дозы 2 мг (под контролем монитора) или 0,5–1,0 мл 0,1-процентного раствора атропина сульфата подкожно 4–6 раз в сутки;
- при неэффективности — осторожно! — инфузия изопrenalина (Изадрин) со скоростью 0,5–5,0 мкг/мин. под контролем монитора (не вводить при остром ИМ!);
- при неэффективности при остром переднем ИМ — временная ЭКС.

АВ блокада II степени типа Мобитц-2, прогрессирующая АВ-блокада и АВ-блокада III степени.

При АВ-блокаде с широкими комплексами QRS ($> 0,12$ с) основного или замещающих ритмов — временная эндокардиальная ЭКС, лечение основного заболевания. Эффект возможен при приеме симпатомиметиков (изадрин), коринфара, беллоида.

При АВ-блокаде с клиническими проявлениями, но с узкими комплексами QRS ($\leq 0,12$ с), ЧСС 40–60 ударов в минуту или паузами менее 3 с показаны:

- 0,5 мл 0,1-процентного раствора атропина сульфата внутривенно медленно; затем 0,5–1 мг с интервалами 3 минуты до суммарной дозы 2 мг (под контролем монитора);
- при неэффективности — осторожно! — инфузия изопrenalина (Изадрин) со скоростью 0,5–5,0 мкг/мин. под контролем монитора (не вводить при остром ИМ!);
- при неэффективности — временная эндокардиальная ЭКС.

При остром возникновении АВ-блокады с периодами асистолии ≥ 3 с, приступом Морганьи-Адамса-Стокса и (или) ЧСС < 40 ударов в минуту:

- непрямой массаж сердца и временная эндокардиальная ЭКС;
- 0,5 мл 0,1-процентного раствора атропина сульфата внутривенно и 0,5–1, мл 0,1-процентного раствора адреналина внутривенно или внутрисердечно;
- при неэффективности — имплантация постоянного ЭКС.

Показания к имплантации постоянного ЭКС:

- приступы Морганьи-Адамса-Стокса (даже один в анамнезе);
- АВ-блокада III степени с ЧСС < 40 ударов в минуту или паузами > 3 с;
- АВ-блокада II степени типа Мобитц-2 без клинических проявлений;
- АВ-блокада II степени или III степени, двухпучковая блокада, чередующаяся с полной АВ-блокадой при клинических проявлениях, обусловленных брадикар-

дией (головокружение, стенокардия или ОКС, прогрессирующая ХСН, систолическая АГ);

- АВ-блокада II или III степени с нарушениями ритма, требующими назначения антиаритмиков, что невозможно при сохранении нарушений АВ-проводимости;
- АВ-блокада II степени или III степени с широкими комплексами QRS ($> 0,12$ с);
- АВ-блокада I степени с увеличением интервала PQ(R) $> 0,3$ с.

Противопоказания к имплантации постоянного ЭКС:

- АВ-блокада I степени и II степени типа Мобитц-1 без клинических проявлений;
- медикаментозные АВ-блокады, при которых высока возможность стойкой регрессии нарушений АВ-проводимости.

Список литературы

1. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под редакцией Чазова Е.И., Голицына С.П. Москва, Издательская группа «ГЭЛПР-Медиа», 2010; 273–280.
2. Трешкур Т.В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург, ИНКАРТ 2004; 6–46.
3. Antman E.M. General hospital management. In: Julian D.G., Braunwald E., eds. Management of Acute MI. London, WB Saunders Co Ltd 1994; 57–59.
4. Hein J.J Wellens, Mary Conover. The ECG in Emergency Decision Making / USA Missouri "Saunders Elsevier" 2006; 61–91.
5. Wellens HJJ, Gorgels APM, Dorevondans PA / The ECG in acute MI and unstable angina, Boston, 2003, Kluwer Academic Publishers; 51.
6. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, Новая редакция 2009; 147–224.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Санкт-Петербург, Фолиант 1998; 74–78.



Тилт-тест в оценке синкопальных состояний у молодых лиц

А. М. Макаров, д.м.н., проф., руководитель¹, проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики²

В. Н. Комолятова, д.м.н., проф. кафедры педиатрии², врач¹

И. И. Киселева, к.м.н., врач¹

¹Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков на базе ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

Tilt-test in assessment of syncope in young people

L.M. Makarov, V.N. Komoliatova, I.I. Kiseleva

Centre for Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents of the Central Clinical Children Hospital, Institute for Advanced Training; Moscow, Russia

Резюме

В статье отражены современные взгляды на патогенез, клинику и лечение синкопальных (обморочных) состояний у детей и подростков. Даны новые определения синкопе на основании последних рекомендаций ведущих международных обществ кардиологов, неврологов, терапевтов и других специалистов, сталкивающихся с данной проблемой в своей практике. Основное внимание уделено ведущему методу диагностики рефлекторных синкопе — пассивной пробе на поворотном столе или тилт-тесту. Определены показания к методу, основные результаты исследования, определяющие дифференциальные подходы к лечению и прогноз синкопе.

Ключевые слова: синкопе (обморок) у детей и подростков, тилт-тест, лечение и прогноз обмороков.

Summary

According to the European (2009) and American (2017) guidelines for syncope, syncope is a transient loss of consciousness due to transient global cerebral hypoperfusion characterized by rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery. One of the leader in examination of patients with reflex syncope it is passive orthostatic test or tilt-test. In the article classification of syncope, indication for tilt-test, diagnostic yield and approaches to treatment syncope in children and adolescents are shown.

Key words: syncope in children and adolescents, tilt-test, treatment and follow up syncope in the young.



А.М. Макаров



В.Н. Комолятова



И.И. Киселева

Существует много клинических и литературных определений синкопального состояния или обморока. В МКБ-10 этот диагноз кодируется в рубрике «R 55 Обморок [синкопе] и коллапс». Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по синкопальным состояниям [1], «Синкопе или обморок — это транзиторный приступ потери сознания (ТППС) вследствие временной глобальной церебральной гипоперфузии, характеризующейся быстрым началом, короткой продолжительностью и самопроизвольным полным восстановлением».

Практически аналогичным оно осталось в последних рекомендациях 2017 года ведущих американских кардиологических сообществ [2]. Это определение синкопе отличается от предыдущих исключением тех ТППС, в основе которых не лежит глобальная церебральная гипоперфузия, как то: травматические, эпилептические и психогенные ТППС; инсульт; кома; различные редкие причины. Типичное синкопе кратковременно, чаще не более 20 с, но иногда время обморока может быть более продолжительным, до нескольких минут, и дифференциальный диагноз с другими причинами ТППС может быть затруднен. Восстановление после типичного обморока обычно сопровождается почти немедленным восстановлением сознания и ориентации, ретроградная амнезия может редко

встречаться у пожилых. Иногда период восстановления сопровождается усталостью или сонливостью у детей. Под термином «предсинкопе» подразумевается состояние, возникающее перед развитием обморока. Его типичными предвестниками являются головокружение, сердцебиение, тошнота, нарушение зрения, ощущение жара или холода, иногда страха, боли в животе и другая симптоматика, типичная для вегетативных пароксизмов. Современная патофизиологическая классификация основных причин синкопе представлена ниже.

Классификация синкопальных состояний [1]

Рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе

Вазовагальные:

- индуцируемые эмоциональным стрессом (боль, страх, боязнь крови и медицинских манипуляций и др.), в том числе респираторно-аффективные приступы у детей раннего возраста,
- индуцируемые ортостазом.

Ситуационные:

- кашель, чихание,
- гастроинтестинальная стимуляция (глотание, дефекация, мочеиспускание, боли в животе),
- постнагрузочные,

- постпрандиальные (после приема пищи, богатой быструсвасиваемыми углеводами, чаще у пожилых лиц),
- другие (смех, игра на духовых инструментах, поднятие тяжестей).

Синокаротидные синкопе

Атипичные формы (без очевидных триггеров и [или] с атипичной клиникой)

Синкопе вследствие ортостатической гипотензии [3, 4, 5]

Первичная вегетативная (автономная)

недостаточность:

- чистая вегетативная (автономная) недостаточность, сложная системная амиотрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной (автономной) недостаточностью, деменция с тельцами Леви.

Вторичная вегетативная (автономная)

недостаточность:

- вегетативная (автономная) недостаточность как следствие диабета, амилоидоза, уремии, повреждения спинного мозга.

Вызванная медикаментами ортостатическая гипотензия:

- алкоголь, вазодилаторы, диуретики, фенотиазиды, антидепрессанты.

Гиповолемия:

- кровотечение, диарея, рвота и т.д.

Кардиальные (кардиоваскулярные) синкопе

Аритмия как первичная причина:

брадикардия:

- дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии),
- заболевания проводящей системы сердца, ведущие к нарушению атрио-вентрикулярного проведения,
- нарушение работы имплантируемых антиаритмических устройств;

тахикардия:

- суправентрикулярная,
- желудочковая (идиопатическая, вторичная на фоне структурных заболеваний сердца или каналопатий);

лекарственно индуцируемая брадикардия или тахикардия.

Структурные заболевания:

сердечные:

- клапанные болезни сердца, острый инфаркт миокарда,
- гипертрофическая кардиомиопатия,
- опухоли сердца,
- болезни перикарда,
- аномалии коронарных артерий;

другие:

- эмболия легочной артерии,
- острое расслоение аорты,
- легочная гипотензия.

В основе патогенеза синкопе лежит падение системного артериального давления (АД) с уменьшением общего мозгового кровотока. Внезапного прекращения мозгового кровотока на 6–8 с или снижения АД менее 60 мм рт. ст.

у взрослых достаточно, чтобы вызвать ТППС, у детей уровень возможного порога церебральной гипоперфузии для возникновения ТППС неопределен. Системное АД, в свою очередь, определяется сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ПСС), изолированное или комбинированное снижение которых может вызвать обморок. Причиной низкого или неадекватного ПСС могут быть нарушение рефлекторной активности, дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) и другие факторы, которые могут снижать СВ из-за рефлекторных брадиаритмий (кардиоингибиторный тип рефлекторного варианта синкопе), сердечно-сосудистых нарушений (аритмии сердца или структурно-органические заболевания, включая легочную эмболию / гипертензию), неадекватного венозного возврата или венозного депонирования. Основным механизмом вазовагального синкопе считается реализация рефлекса Бекольда-Яриша, в основе которого лежит быстрое развитие артериальной гипотонии (при рефлекторной вазодилатации или депонировании крови в нижних конечностях) и гиповолемии с последующим снижением наполнения левого желудочка, что влечет за собой рефлекторное увеличение ЧСС, сократительной способности левого желудочка, вазоконстрикцию. Рефлекторно активируются механорецепторы левого желудочка и усиливается поток афферентной импульсации к *n. Tractus solitarius*, расположенному в стволе головного мозга рядом с ядрами блуждающего нерва и сосудодвигательным центром. Аналогичная рефлекторная цепочка развивается при истинном повышении АД, поэтому следует неадекватная «защитная» реакция в виде резкого усиления эфферентной импульсации от ядер блуждающего нерва, снижения симпатического тонуса, вазодилатации, брадикардии и обморока. Распространенность синкопе у детей и подростков зависит от возраста. До шести лет их частота относительно невысока. Наш анализ частоты синкопальных состояний у детей и подростков 7–17 лет [6], проведенный совместно с общественной организацией по предотвращению риска развития внезапной аритмогенной смерти у детей и подростков «Хрустальное сердце» (www.chrysalheart.ru) через анкетирование 5728 родителей (ответ получен от 1707 родителей — 29,8%), показал, что в данной возрастной группе 4,2% детей и подростков имели в анамнезе синкопе, чаще у девушек ($p < 0,05$).

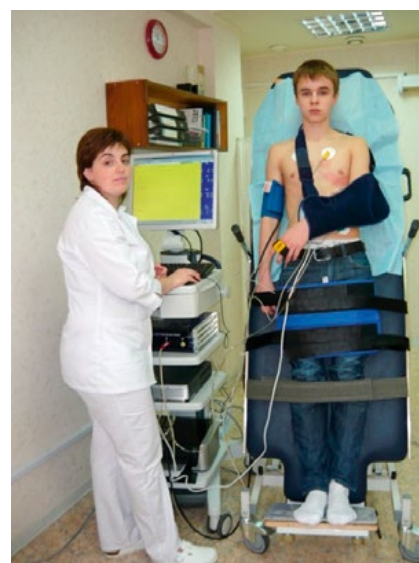
Наиболее часто первый обморок возникает после 10 лет с максимумом в 15 лет у 47% девушек и 31% юношей [1]. Основной причиной ТППС является рефлекторный обморок, в то время как аритмические обмороки и эпилептические ТППС составляют менее 1%. Только у 5% возникает после 40-летнего возраста [1, 2]. Существенно различается частота регистрации синкопе в зависимости от изучаемой популяционной выборки. В отделениях неотложной помощи в Европе больные с обмороками составляют 0,7 случая на тысячу обратившихся, в то время как врачи общей практики отмечают синкопе у 9,3 на тысячу пациентов, а популяционные опросы увеличивают их количество до 18,1–39,7 на тысячу пациентов в год [1].



А



Б



В

Рисунок 1. А, Б) Внешний вид лаборатории для проведения тилт-теста в ЦСССА ФМБА России (аппарат Task Force Monitor, Австрия). Поворотный стол в горизонтальном положении без больного, в дальнейшем правом углу электрофизиологическая станция. Доступ к столу должен быть обеспечен с обеих сторон! В) Специальное устройство обеспечивает плавный подъем стола, так как любые прерывистые толчки недопустимы при пробе. Д. м. н. В. Н. Коломятова проводит пробу.

Рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе

Согласно представленной выше классификации, рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе разделяются на вазовагальные, ситуационные, синокаротидные и атипичные.

При многих рефлекторных синкопе ортостатическая гипотензия (ОГ) является основным триггерным фактором. Согласно последней классификации данные состояния относятся к синдромам ортостатической неустойчивости (СОН) [2] или ортостатической интолерантности, которые могут вызывать обморок. Клиническая картина при СОН схожа и включает как истинный обморок, так и большой спектр продромальных симптомов: головокружение, нарушение равновесия, предсинкопе, слабость, усталость, сонливость, дрожь, потливость, нарушения зрения (повышенная яркость, сужение полей зрения), нарушения слуха (включая снижение слуха, треск и звон в ушах), боль в шее (затылочная / парацервикальная и область плеча), внизу спины или области сердца.

В молодом возрасте чаще возникает начальная ортостатическая гипотензия (ОГ), развивающаяся в первые 30 с ортостаза и сопровождающаяся быстрым снижением АД более чем на 40 мм рт. ст., головокружением / нарушением равновесия, зрения, реже обмороком. АД при данном варианте ОГ может спонтанно и быстро возвращаться к нормальному. В механизме развития ОГ играет роль разница между сердечным выбросом (СВ) и системным сосудистым сопротивлением (ССС). В диагностике эффективна активная клиноортостатическая проба. У девушек-подростков и молодых женщин часто возникают рефлекторные ортостатические синкопе (РОС) и предсинкопальные состояния вследствие постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ). Клиника данных состояний развивается в более поздние сроки от ортостаза (от 3 до 45 минут) вследствие истощения адаптационного

рефлекса поддержания АД, падения венозного возврата с последующей вазодилатацией и (или) брадиаритмией, которые практически всегда приводят к синкопе. В отличие от ПОТ, когда синкопе, как правило, не происходит, и клиника предсинкопального эпизода развивается на фоне компенсаторного учащения ЧСС более чем на 30 уд./мин. или до 120 уд./мин. и нестабильного АД. Патифизиология ПОТ пока точно не изучена, известно, что это состояние часто ассоциируется с синдромом хронической усталости.

Обследование больного с синкопе начинается с тщательного сбора анамнеза, обстоятельств, триггеров, частоты обмороков, их продолжительности и т. д. [1, 2].

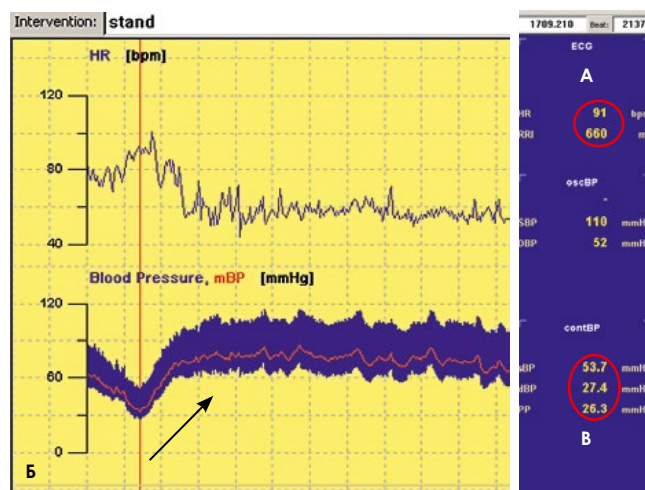


Рисунок 2. Девушка 14 лет, профессионально занимается плаванием. Синкопе метро, при подъеме на пьедестал почета при награждении. Изменения при тилт-тесте (аппарат Task Force Monitor, Австрия): А) общая динамика ЧСС и АД во время развития вазодепрессорного синкопе; Б) левая панель: до синкопе — ЧСС 73 уд./мин., АД 87/51 мм рт. ст.; В) синкопе — ЧСС 91 уд./мин., АД 54/27 мм рт. ст. **Заключение: Вазодепрессорный вазовагальный обморок (VASIS 3).**

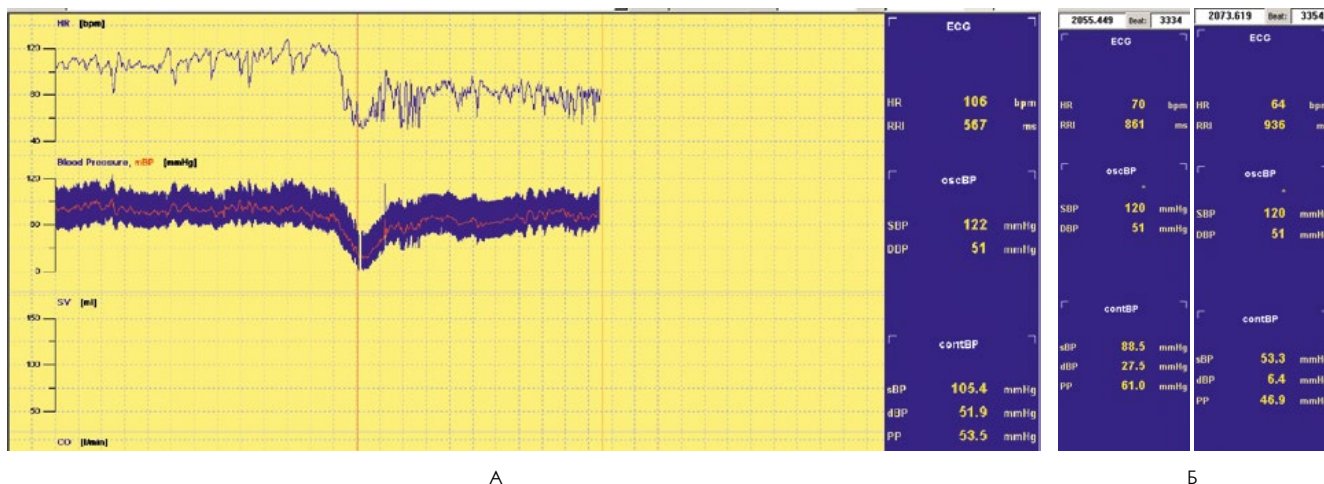


Рисунок 3. Подросток 13 лет. Синкопе в душном помещении при длительном ортостазе. Изменения при тилт-тесте (аппарат Task Force Monitor, Австрия): А) общая динамика ЧСС и АД во время развития синкопе. Перед синкопе компенсаторный подъем ЧСС до 106 уд./мин. (верхняя кривая) АД 105/52 мм рт. ст. (нижняя кривая, цифровые значения на значениях правой панели рис. А); Б) левая панель: до синкопе ЧСС 70 уд./мин., АД 89/28 мм рт. ст. Правая панель: синкопе — ЧСС 64 уд./мин., АД 53/6 мм рт. ст. **Заключение: смешанный тип вазовагального обморока (VASIS 1).**

Обязательно электрокардиографическое исследование. Если предварительный осмотр указывает на вероятный рефлекторный генез обморока или его причина остается неясной, рекомендовано проведение пассивной клинортогостатической пробы на поворотном столе или тилт-теста [1]. Тилт-тест (ТТ) был впервые предложен R. Kenny и соавт. [7] в 1986 году с целью выявления патологических реакций вегетативной нервной системы у больных с синкопе неясного генеза. В ходе пробы осуществляется постоянный мониторинг ЧСС и АД в режиме «от сокращения к сокращению» (beat-to-beat), уровня барорефлекса, других вегетативных показателей. Помещение, где располагается ТТ, должно быть оборудовано примерно так же, как кабинет для нагрузочных проб. Задача пробы ТТ — спровоцировать возможное обморочное состояние. В минимальную бригаду, проводящую исследование, должны входить врач, проводящий исследование, и медсестра. Внешний вид лаборатории ТТ представлен на рис. 1.

Проба проводится после пятиминутного отдыха на тощак или не менее чем через два часа после еды. Постоянно регистрируется ЭКГ в 12 стандартных отведениях, измеряется АД по Короткову и в режиме «от сокращения к сокращению», анализируются временная и спектральная составляющие ВРС, функция барорефлекса, импедансометрия (возможно мониторирование других биомаркеров: ЭЭГ, реография сосудов, глюкоза крови и др.). После фиксации всех электродов стол плавно поднимается автоматическим устройством до угла 60° (угол 70°, часто используемый у взрослых, дает у детей много ложноположительных результатов). Затем стоит в течение 30 мин. или до появления синкопальных, предсинкопальных состояний, головокружения или других симптомов, не позволяющих далее проводить пробу.

Характер ответа на ТТ может использоваться для дифференцировки рефлекторного обморока от неклассических форм отсроченной ОГ. Менее эффективно использование ТТ при оценке эффективности лечения синкопе. Проба

считается положительной, если во время пробы возникли типичные жалобы на головокружение, предсинкопальное или синкопальное состояние. Если возник предобморок или возник типичный обморок, он классифицируется согласно международной классификации вазовагальных обмороков (Vasovagal Syncope International Study, VASIS) с выделением трех механизмов развития обморочных состояний по результатам тилт-теста или других аналогичных проб.

Вазодепрессорный (VASIS 3) обморок характеризуется тем, что на фоне пассивного ортостаза наблюдается снижение, возрастание или небольшое (менее 10%) снижение ЧСС, и в момент развития обморока регистрируется выраженная гипотония, ЧСС остается нормальным или компенсаторно повышается (рис. 2).

Динамика гемодинамических параметров при смешанном вазодепрессорном варианте нейромедиаторного (вазовагального) синкопе (VASIS 1) характеризуется синхронным снижением ЧСС и АД; представлена на рис. 3.

Динамика гемодинамических параметров при кардиоингибиторном варианте нейромедиаторного (вазовагального) синкопе (VASIS 2) характеризуется значительным снижением ЧСС (снижение ЧСС до 40 уд./мин. в течение не менее 10 с) или асистолией с длительностью паузы не менее 3 с в момент индукции обморока, рис. 4.

Кардиоингибиторные синкопе представляют наиболее сложный вариант для клинической оценки. Длительные асистолии всегда заставляют думать о возможном синдроме слабости синусового узла, необходимости имплантации ЭКС. Без соответствующего обследования и оборудования врачу трудно принять решение о тактике ведения больного. Особенно когда возникают такие длительные асистолии и клинически ярко окрашенные, как на рис. 5.

Особенности ЭКГ: зарегистрирована асистолия продолжительностью 39 с (А–В), АД не определялось. После самостоятельного восстановления сердечной деятельности

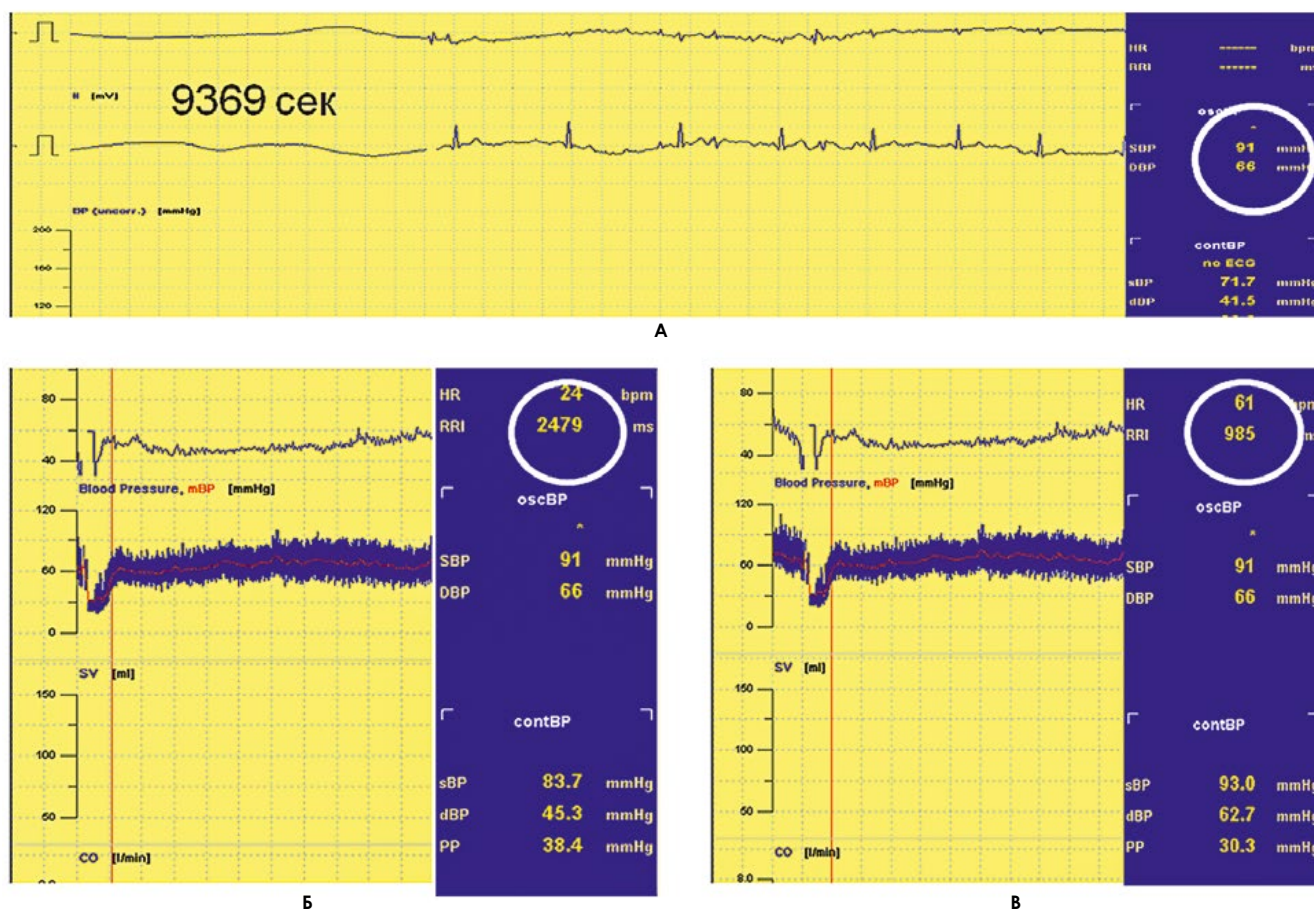


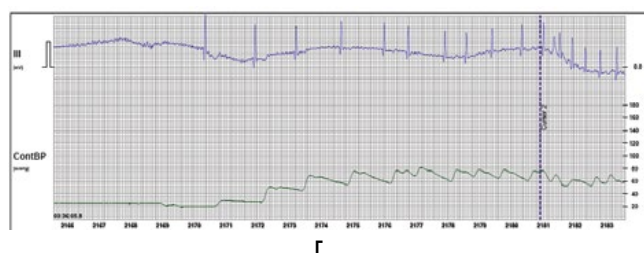
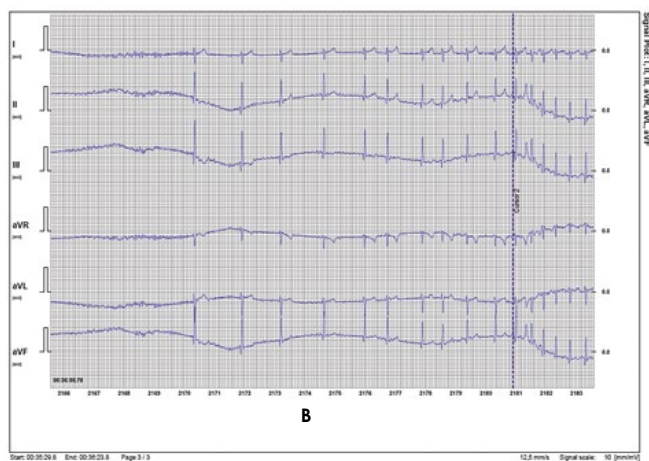
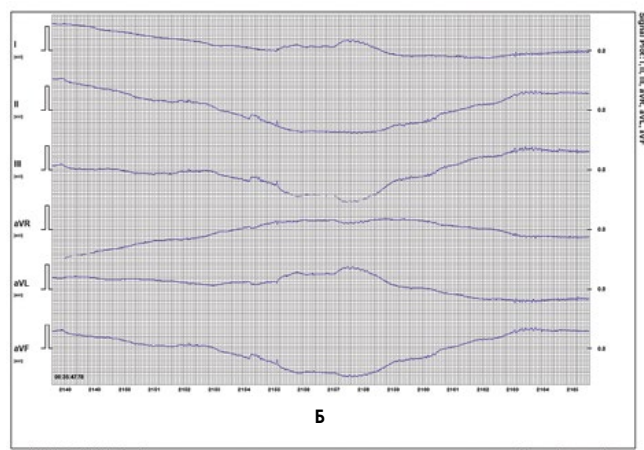
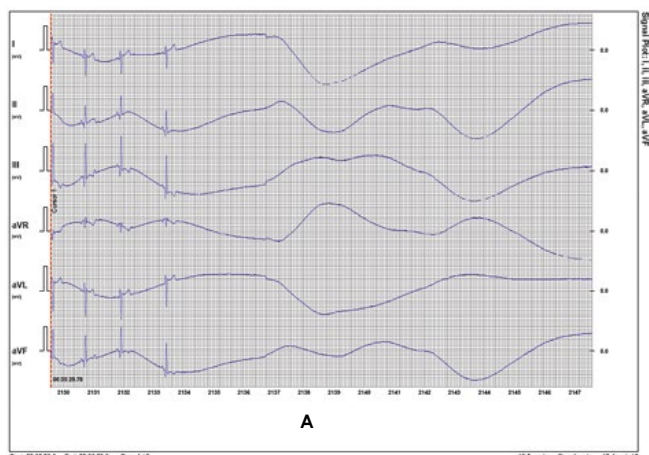
Рисунок 4. Настя, 16 лет. Частые синкопальные состояния, возникающие при длительном ортостазе в церкви во время службы, сопровождающиеся судорожным синдромом. Непродолжительное время получала противоэpileптические препараты без эффекта. Неврологическое и кардиологическое обследования без патологии. Во время тилт-теста индуцировано внезапное синкопе с резким вскрикиванием, судорожными подергиваниями пальцев рук. Изменения при тилт-тесте (аппарат Task Force Monitor, Австрия): А) ЧСС и АД во время синкопе — отсутствие пульса, ЧСС 0 уд./мин., АД в середине панели (осцилометрическим методом) 91/66 мм рт. ст. (в белом круге), АД в нижней панели (beat-to-beat) 72/42 мм рт. ст.; Б) ЧСС и АД в ранний период восстановления. ЧСС до 24 уд./мин. (в белом круге), АД в середине панели (осцилометрическим методом) 91/66 мм рт. ст., АД в нижней панели (beat-to-beat) 84/45 мм рт. ст.; В) ЧСС и АД в период полного восстановления. ЧСС 61 уд./мин. (в белом круге), АД в середине панели (осцилометрическим методом) 91/66 мм рт. ст., АД в нижней панели (beat-to-beat) 93/63 мм рт. ст. **Заключение: кардиоингибиторный вариант вазовагального обморока (VASIS 2).**

сти в течении 30 с оставался без сознания, регистрировались тонико-клонические судороги, мочеиспускание. На ЭКГ ритм — узловой? (плохая визуализация Р-зубца вследствие мышечного тремора) с ЧСС 75–120 уд./мин., единичные суправентрикулярные экстрасистолы. ЧСС и АД вернулись к исходным значениям через 1,5–2,0 минуты после восстановления сознания, сохранялась выраженная бледность (Г). ЧСС лежа — 68 уд./мин., АД 101/75, Brs — 16,64 ms/мм рт. ст., BEI –50%. Работа с кистевым эспандером была малоэффективна, ЧСС и АД без изменения.

Заключение: проба положительная. Кардиоингибиторный вариант вазовагального синкопе.синкопе (VASIS 2).

К сожалению, отечественные практика и история наблюдения больных с синкопальными состояниями относительно невелики, особенно это касается детей и подростков. Поэтому нередко случаи, когда не только кардиохирурги, но и педиатры, столкнувшись с длительной асистолией, сопровождающейся обмороком, принимают однозначное решение о необходимости им-

плантации кардиостимулятора. Тем более формально это соответствует международным рекомендациям по кардиостимуляции. Типичной является ситуация, представленная на рис. 6. У девушки 17 лет с синкопальными состояниями в анамнезе при установке холтеровского монитора и длительном ортостазе случился обморок. На ЭКГ во время синкопе зарегистрирована асистолия 10 с, что послужило основанием для диагноза «синдром слабости синусового узла» и имплантации кардиостимулятора. Однако после выписки обмороки сохранялись. Больная обратилась в наш центр, где ей был проведен тилт-тест. На тилт-тесте после прогрессивного падения ЧСС с 62 до 55 уд./мин. включается работа ЭКС (третий комплекс справа на верхней панели), несмотря на поддержание нормального ритмовождения ЧСС на уровне 60 уд./мин., продолжает прогрессивно падать АД с 107/56 до 67/20 мм рт. ст. (четвертое измерение слева на нижней панели) с развитием типичного для нее обморока. То есть рефлекс Бецоляда Ярища переключился на вазодепрессорный тип, что случается нередко у больных с рефлекторными обмороками.



Наш опыт наблюдения эффективности, предложенная международными экспертами методика лечения данных больных, говорят о благоприятном течении практически всех случаев рефлекторных вазовагальных обмороков, индуцированных при ТТ, большом проценте исчезновения или значительного урежения данных симптомов. Вазовагальные синкопе возникают не только в процессе ортостатических проб. У взрослых больных часто используются модифицированные протоколы ТТ: с внутривенным введением изопроterenолола, сублингвального приема нитроглицерина, АТФ и другие. Протоколы, используемые у взрослых, могут быть менее специфичны у подростков. Более короткие периоды пассивного ортостаза (до 10 минут) с наклоном 60 или 70 градусов у детей повышают специфичность теста до 85 %.

Рисунок 5. Подросток 16 лет. В анамнезе четыре синкопе продолжительностью 10–20 с, иногда с судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. Неврологическое и кардиологическое обследование исключили эпилепсию и очевидные заболевания сердца. ЭФИ без патологии. Изменения при тилт-тесте (аппарат Task Force Monitor, Австрия): В исходном синусовый ритм, умеренная брадикардия с ЧСС 49–54 уд./мин., АД 106/64 мм рт. ст., Brs — 25,39 ms/мм рт. ст., BEI — 72%. После перевода в ортостаз ритм синусовый, ЧСС прирастает до 75 уд./мин., АД 115/73 мм рт. ст. Brs в ортостазе — 08,93 ms/мм рт. ст., BEI — 67%. На 28-й минуте ортостаза пожаловался на чувство жара, ЧСС снизилась до 50 уд./мин. При переводе в горизонтальное положение потерял сознание, захрипел.

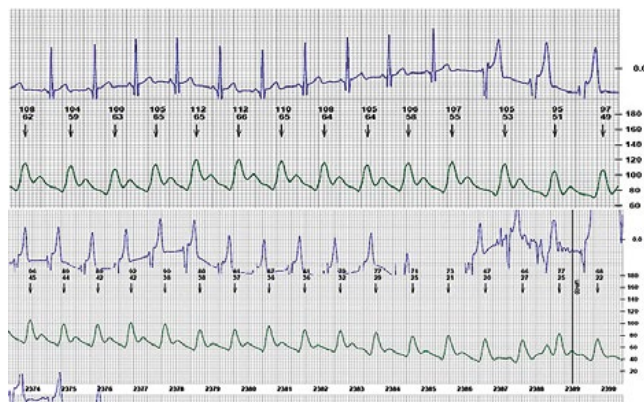


Рисунок 6. Развитие обморока по вазодепрессорному типу у больной 17 лет с имплантированным кардиостимулятором (пояснение в тексте).

Список литературы

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* August 27, 2009; 2–41.
2. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017; 136 (5): e25–e59.
3. Wieling W, Krediet P, van Dijk N, Linzer M, et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 157–165.

4. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, et al. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2205–2212.
5. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 227.
6. Леснишкая М.Г., Макаров Л.М., Киселева И.И., и др. «Распространенность и особенности синкопе в популяции школьников от 7 до 17 лет». Материалы 15-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМинЭ); 7-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 23–24 апреля 2014, Белгород. с. 19.
7. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352–1355.

Task Force Monitor

Диагностическая система для мониторинга гемодинамических показателей в условиях ТИЛТ-ТЕСТА

Диагностика вазовагальных обмороков
и пресинкопальных состояний



От сокращения
к сокращению



Неинвазивно



В реальном времени



АД, ЭКГ

Ударный объём и Сердечный выброс

Общее периферическое сопротивление

Церебральный кровоток

Вариабельность ЧСС и АД

Оценка спонтанного барорефлекса

Официальный представитель в России

Россия, 127287, Москва

Петровско-Разумовский пр., 29

Website: www.oxford-medical.ru

Тел/факс: (495) 614-91-33, 614-68-16

E-mail: oxford@oxfordmed.ru

OXFORD
Оксфорд Медикал

Моделирование прогностических значений параметров теста генерации тромбина у больных, перенесших стентирование коронарных артерий

В. А. Юдина, аспирант, ассистент кафедры лабораторной медицины¹
О. С. Мельничникова, к.м.н., с.н.с. НИО кардиоангиологии¹
М. А. Карпенко, проф., д.м.н., зам. директора по научно-лечебной работе¹
Т. В. Вавилова, проф., д.м.н., зав. кафедрой лабораторной медицины¹
Е. В. Воробейчиков, к.м.н., с.н.с.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
²ООО «Полифарм», г. Санкт-Петербург

Modelling prognostic values of parameters of thrombin generation test conducted on patients with coronary complications during first year after percutaneous intervention

V. A. Yudina, O. S. Melnichnikova, M. A. Karpenko, T. V. Vavilova, E. V. Vorobeychikov
North-West Federal Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Polypharm Co.; St. Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий является распространенным методом лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), однако в послеоперационном периоде могут возникать осложнения тромботического и стенотического характера. Тест генерации тромбина (ТГТ) является интегральным методом оценки претромботического состояния системы гемостаза, но данные о его прогностическом значении у этой группы пациентов отсутствуют. Цель исследования. Выбор наиболее информативных параметров ТГТ для построения прогностических моделей отдаленных тромботических осложнений у пациентов со стабильной формой ИБС после стентирования коронарных артерий. Материалы и методы. 75 пациентов (15 женщин и 60 мужчин) в возрасте 40–75 лет, имеющих показания к ЧКВ, и 23 человека, не имеющих клинических проявлений ИБС, были включены в исследование. Выполнялся ТГТ в бедной тромбоцитами плазме в стандартной модификации и с добавлением тромбомодулина (ТМ). В обоих вариантах оценивали время задержки (Lag time, мин.), эндогенный тромбиновый потенциал (ETP, нмоль/мин.), высоту пика тромбина (Peak, нмоль), время достижения пика (ttPeak, мин.). По результатам наблюдения течения послеоперационного периода в течение 12 месяцев были выделены две группы пациентов: группа 1 — без осложнений и повторных операций (60 человек) и группа 2 — пациенты с осложнениями в форме острого коронарного синдрома или плановой повторной реваскуляризации (15 человек). Результаты. На третий день после реваскуляризации уровень ETP при добавлении ТМ у пациентов, имеющих осложнения тромботического характера, выше по сравнению с пациентами с благоприятным течением послеоперационного периода (95-процентная вероятность нахождения ETP в интервале 1328,80–1869,63 и 1013,19–1228,59 нмоль/мин. соответственно). В дальнейшем к 90-му дню после ЧКВ у них сохраняется повышенная генерация тромбина (1781,23–1831,28 нмоль/мин.), а при благоприятном варианте наблюдается снижение ETP практически до уровня пациентов контрольной группы (1566,55–1605,62 и 1643,5 ± 168,6 нмоль/мин. соответственно). Выводы. Наиболее информативным в динамическом наблюдении показателем ТГТ является ETP. Для моделирования направленности изменений параметра ETP с добавлением и без добавления ТМ у пациентов двух групп могут использоваться однофакторные регрессионные изменения следующего вида: $Y = b_0 \times t^{b_1}$ (1) — для пациентов группы 1 на 3-й и 90-й дни после ЧКВ, $Y = 1 / (b_1 - b_2/t)$ (2) и $Y = b_0 + b_1/t$ (3) — для пациентов группы 2 на 3-й и 90-е сутки после операции соответственно (Y — значения параметра ETP, нмоль/мин.; t — время, прошедшее после проведения ЧКВ, дни; b_{0-2} — коэффициенты). Целесообразно определение ETP в раннем послеоперационном периоде (на третьи сутки) в модификации ТГТ с ТМ и в позднем (на 90–365-е сутки) без добавления ТМ.

Ключевые слова: тест генерации тромбина, эндогенный тромбиновый потенциал, ишемическая болезнь сердца, стентирование коронарных артерий.

Summary

Introduction. Percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the coronary arteries is a common method of treatment of stable coronary artery disease (CAD), however, in the postoperative period, there may be complications of thrombotic and stenotic nature. The thrombin generation test (TGT) is an integral method for assessing the pre-thrombotic state of the hemostatic system, but there are no data on its predictive value in this group of patients. Aim. To select the most informative parameters of TGT for constructing prognostic models of distant thrombotic complications in patients with CAD after stenting of the coronary arteries. Objective. 75 patients (15 women and 60 men) aged 40–75 years who had indications for PCI and 23 patients who did not have clinical manifestations of coronary artery disease were included in the study. TGT was performed in platelet-poor plasma in standard modification and with the addition of thrombomodulin (TM). In both variants, the delay time (Lag time, min), endogenous thrombin potential (ETP, nmol/min.), peak thrombin height (Peak, nmol), peak time (ttPeak, min) were estimated. Based on the results of observation of the course of the postoperative period within 12 months, two groups of patients were isolated: group 1 — without complications and repeated operations (60 people) and group 2 — patients with complications in the form of acute coronary syndrome or scheduled revascularization (15 persons). Results. On day 3rd after revascularization, the level of ETP with the addition of TM in patients with thrombotic complications is higher than in patients with a favorable postoperative period (95%-probability of finding ET in the range 1328.80–1869.63 and 1013.19–1228.59 nmol/min., respectively). Later, by the 90th day after PCI, they retained increased thrombin generation (1781.23–1831.28 nmol/min.), and with a favorable variant, a decrease in ETP was observed practically to the level of patients in the control group (1566.55–1605.62 and 1643.5–168.6 nmol/min., respectively). Conclusions. The most informative in the dynamic observation of the indicator of TGT is ETP. To model the direction of changes in the parameter ETP with and without addition of TM in patients of the two groups, one-factor regression changes can be used as follows: $Y = b_0 \times t^{b_1}$ (1) — for patients of group 1 at 3rd and 90th days after PCI; $Y = 1 / (b_1 - b_2/t)$ (2) and $Y = b_0 + b_1/t$ (3) — for patients of group 2 on days 3rd and 90th after the operation, respectively (Y — values of parameter ETP, nmol/min.; t — time elapsed after the PCI, days; b_{0-2} — coefficients). It is expedient to determine the ETP in the early postoperative period (on day 3rd) in the modification of TGT with TM and in the late (90th — 365th days) without the addition of TM.

Key words: thrombin generation test, endogenous thrombin potential, ETP, coronary artery disease, coronary artery stenting, PCI.

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий широко используется в лечении ишемической болезни сердца [1, 2, 5], и число выполненных в России операций увеличивается с каждым годом (2015–202297, в 2016–234867). Однако в послеоперационном периоде могут возникать осложнения тромботического и стенотического характера, составляющие, по данным разных авторов, от 2 до 40 % [3, 6]. Поэтому своевременное выявление предрасположенности к осложнениям тромботической направленности с развитием повторных ишемических событий является актуальной проблемой.

Существующая диагностика тромботической готовности системы гемостаза имеет высокую неопределенность и не может быть проведена только на основании результатов рутинной коагулограммы. Например, короткий период времени образования сгустка в скрининговых тестах не отражает в полной мере степень генерации тромбина, играющую важную роль в развитии послеоперационных тромботических осложнений. Тест генерации тромбина (ТГТ) напрямую измеряет скорость и активность образования тромбина в ответ на внешний физиологический стимул и не имеет таких ограничений, что позволяет рассматривать его в качестве более информативного метода оценки претромботического состояния системы гемостаза.

Вместе с тем в литературе отсутствуют данные об изменении значений показателей ТГТ у больных, перенесших ЧКВ, на фоне раннего и позднего послеоперационного периода, что не позволяет их использовать для надежного прогнозирования осложнений тромботического характера.

Целью исследования является выбор наиболее информативных показателей ТГТ для моделирования их прогностических значений и определения возможности получения вероятностных характеристик риска развития тромботических осложнений у пациентов после проведения ЧКВ.

Материалы и методы

В исследование были включены 75 человек (60 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет ($58,3 \pm 8,0$ года), страдающих ИБС в стабильной форме, и перенесших ЧКВ, и 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту ($53,6 \pm 6,0$ года), не имеющих клинических проявлений ИБС и изменений лабораторных показателей системы гемостаза.

Все больные до операции получали антиагрегантную терапию в стандартных дозировках (клопидогрел 75 мг или аспирин 100 мг). За сутки до операции пациентам назначались нагрузочные дозы препаратов: клопидогрел 600 мг и аспирин 300 мг. Во время ЧКВ вводился гепарин в дозе 75 МЕ на кг массы тела больного. Взятие крови осуществлялось до операции и на 3-и, 7-е, 90-е, 180-е и 365-е сутки после стентирования. В послеоперационном периоде сохранялась рекомендованная терапия (антиангинальная — бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гиполипидемическая, антитромбоцитарная и применение ингибиторов АПФ). Период наблюдения составил один год или до развития ишемического эпизода в результате тромбоза стента или прогрессирования ИБС с появлением показаний для повторной реваскуляризации миокарда.

По результатам наблюдения были выделены две группы пациентов: группа 1 — пациенты без осложнений и повторных операций (60 человек) и группа 2 — пациенты с осложнениями в форме острого коронарного синдрома или плановой повторной реваскуляризации, обратившиеся за помощью в медицинские учреждения (15 человек). Отсутствие у пациентов ишемических изменений через год после операции подтверждали при стресс-эхокардиографическом исследовании (сочетание эхокардиографии с физической нагрузкой). Наличие таких изменений подтверждали данными объективных исследований: коронароангиографией (КАГ), эхокардиографическим исследованием (эхо-КГ, стресс-эхо КГ).

Для проведения ТГТ использовали бедную тромбоцитами плазму. ТГТ осуществляли согласно методике, предложенной Н. С. Hemker et al. в 2003 году [4] по стандартному протоколу и в модификации с добавлением тромбомодулина (ТМ) для определения активности системы протеина С. В обоих случаях оценивали эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР, nmol/min.), максимальную концентрацию тромбина (Peak thrombin, nmol) и время его достижения (tt Peak, min.). Для проведения исследования использовали реактивы производства Thromboscore bv (Нидерланды). Калибровку проводили одновременно с измерением генерации тромбина в каждом образце плазмы. Образцы плазмы анализировали в дублях на планшетном флуориметре Fluoroskan Ascent (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Расчет показателей осуществляли с помощью программного обеспечения Thromboscore 3.0.0.26.

Для статистической оценки результатов работы использовали методы описательной статистики, регрессионного и дисперсионного анализа, достоверность различий средних значений, количественных показателей определяли с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера, вероятность $p < 0,05$ определялась как достаточная для вывода о наличии различий исследуемых показателей. Для проведения статистических расчетов использовали пакет прикладных программ Excell и SPSS 13.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были получены данные ТГТ, выполненного в двух модификациях. Анализ результатов ТГТ в стандартной модификации (табл. 1) обнаружил в обеих группах повышение средних значений всех исследуемых параметров (Peak thrombin, tt Peak и ЕТР) на третьи сутки после ЧКВ по сравнению с предоперационными значениями и постепенное снижение их уровня на протяжении всего периода наблюдения. Высота пика тромбина, время его достижения и эндогенный тромбиновый потенциал были более

Таблица 1
Достоверность различий средних значений параметров теста генерации тромбина без добавления тромбомодулина у пациентов после проведения ЧКВ

Время исследования, t, дни	Группы пациентов		Дисперсионный анализ			t-test с различными дисперсиями		
	№ 1, M ± SD	№ 2, M ± SD	Критерий Фишера, F	Критическое значение F	Уровень значимости, p	Критерий Стьюдента, t	Критическое значение t	Уровень значимости p
ETP, nmol/min								
0	1698,3 ± 395,7	1986,5 ± 238,8	6,25	3,99	0,01	-3,32	2,03	0,002*
3	1812,5 ± 376,5	2048,86 ± 434,9	3,08	4,01	0,08	-1,59	2,17	0,06
7	1759,5 ± 291,5	1975,4 ± 469,9	2,55	4,09	0,11	-1,16	2,36	0,28
90	1647,2 ± 283,7	1883,3 ± 265,69	5,17	4,05	0,02	-2,37	1,77	0,03*
180	1606,6 ± 296,4	1903,4 ± 370,96	6,08	4,06	0,01	-2,46	2,01	0,01*
365	1595,3 ± 244,3	1861,3 ± 205,6	5,35	4,09	0,02	-3,63	2,44	0,03*
Peak thrombin, nmol								
0	253,5 ± 66,5	265,2 ± 72,5	0,29	4,04	0,58	-0,52	2,07	0,60
3	259,2 ± 62,0	301,1 ± 60,9	3,41	4,03	0,07	-1,87	2,17	0,08
7	274,5 ± 59,5	278,8 ± 44,6	0,04	4,08	0,84	-0,24	2,12	0,8
90	259,4 ± 66,0	274,0 ± 53,9	0,38	4,04	0,54	-0,70	2,14	0,49
180	242,3 ± 61,4	278,3 ± 53,9	2,11	4,05	0,15	-1,59	2,62	0,14
365	240,6 ± 43,4	259,9 ± 59,0	0,65	4,13	0,42	-0,63	3,18	0,57
tt Peak, min								
0	6,8 ± 1,4	7,0 ± 1,4	0,28	3,99	0,6	-0,52	2,07	0,61
3	6,6 ± 1,5	7,1 ± 1,6	1,21	4,01	0,27	-1,02	2,18	0,33
7	6,2 ± 1,1	6,4 ± 1,2	0,11	4,07	0,74	-0,32	2,18	0,75
90	6,2 ± 1,3	6,4 ± 0,7	0,11	4,05	0,74	-0,46	2,07	0,64
180	6,3 ± 1,1	6,4 ± 1,2	0,05	4,05	0,81	-0,21	2,26	0,83
365	6,3 ± 1,1	6,4 ± 1,0	0,05	4,09	0,82	-0,23	2,57	0,82

Примечание: * — уровень значимости ($p < 0,05$); M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

выражены в группе пациентов, имеющих осложнения тромботического характера (группа 2) по сравнению с пациентами группы 1 (с благоприятным течением послеоперационного периода). Статистически значимые различия средних значений ($p < 0,05$) по результатам параметрического анализа обнаруживаются только по уровню ETP на 90-й, 180-й и 365-й дни после проведения ЧКВ. Это означает, что указанный показатель может рассматриваться в качестве основного в построении системы оценки прогнозирования осложнений тромботического характера в позднем послеоперационном периоде. Средние значения Peak thrombin и tt Peak для этой цели непригодны так как статистически достоверных различий средних значений между группами пациентов не обнаружено ($p > 0,05$).

При добавлении тромбомодулина для оценки антикоагулянтной функции системы протеина С (табл. 2)

в группе пациентов с развившимися в послеоперационном периоде осложнениями средние значения всех исследуемых параметров ТГТ также были выше, чем в группе с благоприятным течением. Наиболее выраженные изменения отмечались в раннем послеоперационном периоде (1–7-й дни), что, возможно, связано с развитием местной воспалительной реакции при локальном повреждении эндотелия. В дальнейшем наблюдалось снижение всех показателей практически до их предоперационных. Результаты статистических расчетов показывают, что достоверные различия ($p < 0,05$) между группами пациентов по средним значениям при добавлении ТМ демонстрирует только ETP и только на третьи сутки после реваскуляризации. Это означает, что прогнозирование осложнений у пациентов после ЧКВ на основе параметра ETP целесообразно проводить в ранние сроки после опера-

тивного вмешательства (1–3-й дни). Для этого может применяться показатель ETP в модификации теста генерации тромбина с добавлением ТМ. Показатели теста Peak thrombin и tt Peak в этом качестве не могут быть использованы, так как статистически достоверных различий средних значений между группами пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

На втором этапе исследований для оценки количественных изменений показателя ETP в двух модификациях ТГТ на ранних и поздних сроках наблюдений после ЧКВ у пациентов двух групп использовали однофакторный регрессионный анализ. Это позволяет получить зависимости изменений средних значений параметра ETP у пациентов двух групп от времени наблюдения в течение года после операции, идентифицируя параметры модели за счет минимизации суммы квадратов отклонений теоретической линии значения ETP от ее экспери-

Таблица 2
Достоверность различий средних значений параметров теста генерации тромбина с добавлением тромбомодулина у пациентов после проведения ЧКВ

Время исследования, t, дни	Группы пациентов		Дисперсионный анализ			t-test с различными дисперсиями		
	№ 1, M ± SD	№ 2, M ± SD	Критерий Фишера, F	Критическое значение F	Уровень значимости, p	Критерий Стьюдента, t	Критическое значение t	Уровень значимости p
ETP с добавлением ТМ, nmol/min								
0	975,27 ± 380,70	1053,50 ± 264,14	0,52	3,99	0,47	-0,88	2,04	0,38
3	1144,87 ± 356,02	1611,00 ± 389,81	9,95	4,02	0,003	-3,13	2,26	0,01*
7	1042,47 ± 327,93	1141,17 ± 355,77	0,61	4,09	0,43	-0,74	1,78	0,47
90	1012,15 ± 303,05	1055,62 ± 310,79	0,13	4,08	0,71	-0,36	2,22	0,73
180	919,79 ± 304,35	1069,68 ± 553,85	1,15	4,07	0,29	-0,74	2,31	0,48
365	945,13 ± 243,56	994,50 ± 263,35	0,17	4,13	0,68	-0,39	2,57	0,71
Peak thrombin с добавлением ТМ, nmol								
0	170,73 ± 71,25	190,59 ± 60,44	0,66	4,02	0,66	-0,84	2,07	0,41
3	203,23 ± 74,58	217,89 ± 90,26	0,65	4,02	0,65	-0,72	2,17	0,48
7	190,01 ± 65,91	196,68 ± 61,47	0,001	4,09	0,97	0,03	2,16	0,97
90	187,18 ± 69,97	183,45 ± 71,51	0,59	4,06	0,44	0,69	2,16	0,49
180	176,56 ± 66,55	185,66 ± 98,04	0,49	4,07	0,49	-0,55	2,36	0,59
365	186,31 ± 67,06	186,93 ± 70,72	0,21	4,11	0,65	0,39	2,57	0,71
tt Peak с добавлением ТМ, min								
0	5,55 ± 0,79	5,8 ± 0,71	1,64	4,0	0,2	-1,28	2,08	0,21
3	5,59 ± 0,82	5,84 ± 0,77	0,8	4,01	0,37	-0,92	2,12	0,37
7	5,53 ± 0,89	5,6 ± 0,78	0,03	4,08	0,85	-0,2	2,14	0,84
90	5,42 ± 0,76	5,43 ± 0,57	0,001	4,05	0,99	0,006	2,10	0,99
180	5,61 ± 0,79	5,75 ± 1,41	0,54	4,05	0,47	0,65	2,3	0,53
365	5,59 ± 0,94	5,48 ± 0,49	0,06	4,08	0,8	0,39	2,26	0,70

Примечание: * — уровень значимости (p < 0,05); M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

ментальных (определяемых) значений для всех точек измерения. В результате моделирования изменений ETP с тромбомодулином у пациентов двух групп в ранние сроки после операции были получены выражения следующего вида:

$$Y_{1tm} = 1163,18 \times t^{-0,037} (1),$$

$$Y_{2tm} = 1 / (0,001 - 0,001/t) (2),$$

где: Y_{1tm} — значение ETP с ТМ для группы пациентов 1, нмоль/мин.; Y_{2tm} — значение ETP с ТМ для группы пациентов 2, нмоль/мин.; t — время наблюдения, дни.

Коэффициенты корреляции (r) для выражения (1) и (2) составили -0,919 и -0,972 соответственно. Коэффициенты детерминации (R^2) для выражений (1) и (2) составили -84,49 и 94,54 соответственно. Значение коэффициента Фишера (F) для выражений (1) и (2) составили 16,34 и 52,03 соответственно. Указанные статисти-

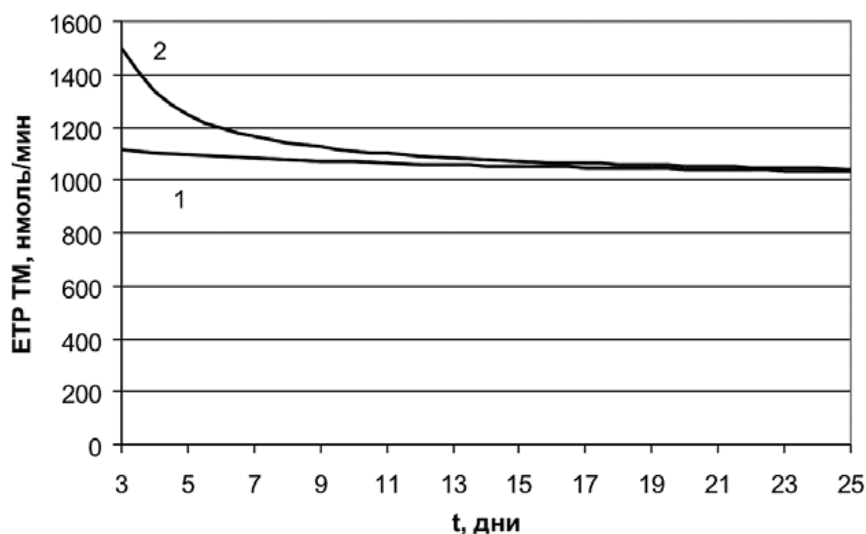


Рисунок 1. Зависимости изменений параметра ETP ТМ от времени, прошедшего после стентирования, у пациентов с благоприятным (1) и осложненным (2) течением послеоперационного периода.

ческие характеристики демонстрируют достаточную достоверность и информационную способность полученных выражений, описывающих количественные изменения показателя

ETP в модификации ТГТ с ТМ для пациентов групп 1 и 2 от времени наблюдений (t).

Графическая интерпретация выражений (1) и (2) представлена на рис. 1.

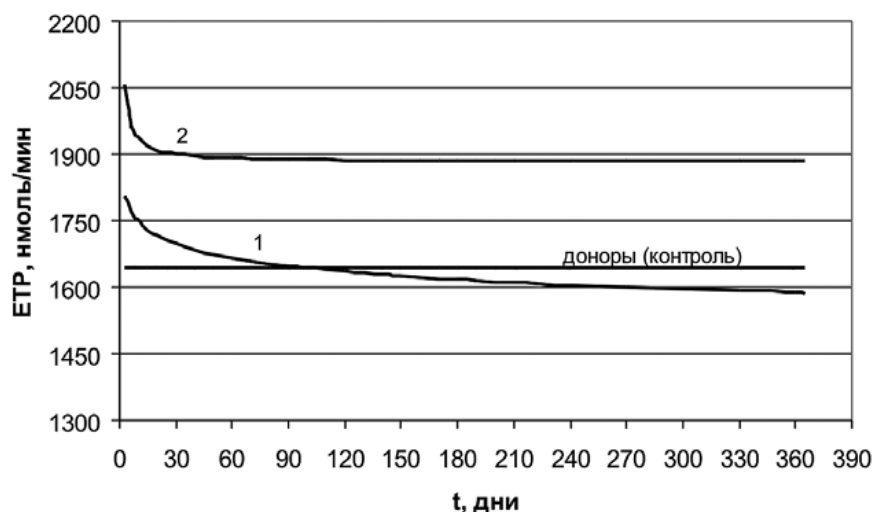


Рисунок 2. Зависимости изменений параметра ЕТР от времени, прошедшего после стентирования, у пациентов с благоприятным (1) и осложненным (2) течением послеоперационного периода по сравнению с группой контроля.

В результате моделирования изменений ЕТР без тромбомодулина у пациентов двух групп в послеоперационном периоде были получены выражения следующего вида:

$$Y_1 = 1860,68 \times t^{0,027} (3),$$

$$Y_2 = 1882,74 + 521,46/t (4),$$

где: Y_1 — значение ЕТР для группы пациентов 1, нмоль/мин.; Y_2 — значение ЕТР для группы пациентов 2, нмоль/мин.; t — время наблюдения, дни.

Коэффициенты корреляции (r) для выражения (3) и (4) составили 0,99 и 0,97 соответственно. Коэффициенты детерминации (R^2) для выражений (3) и (4) составили 99,26 и 94,7 соответственно. Значение коэффициента Фишера (F) для выражений (3) и (4) составили 402,72 и 52,6 соответственно, уровень значимости (p) — 0,0003 и 0,0050 соответственно. Представленные статистические характеристики демонстрируют достаточную достоверность и высокую информационную способность полученных выражений, описывающих количественные изменения показателя ЕТР в ТГТ без ТМ для пациентов групп 1 и 2 от времени наблюдений (t).

Графическая интерпретация выражений (3) и (4) представлена на рис. 2.

Результаты зависимостей на рис. 1 параметра ЕТР ТМ у пациентов обеих групп в ранний послеоперационный

период показывают, что у пациентов группы 2 уровень указанного показателя в первые 3–4 дня выше, чем у пациентов группы 1. С одной стороны, это подтверждает результаты расчетов достоверности изменений данного показателя на третий день после проведения ЧКВ, а также адекватность полученных выражений (1) и (2). С другой стороны, изменения этого показателя на третий день раннего послеоперационного периода целесообразно использовать для прогнозирования осложнений тромботического характера у пациентов после ЧКВ. В частности, установлено, что на третий сутки послеоперационного периода 95-процентная вероятность значений ЕТР ТМ у пациентов группы 1 находится в интервале 1013,19–1228,59 нмоль/мин., а у пациентов группы 2 — в интервале 1328,80–1869,63 нмоль/мин. Дальнейшая направленность изменений параметра ЕТР ТМ у пациентов двух групп показывает отсутствие значимых различий средних значений этой величины, что ограничивает его использование для дифференцирования осложнений на поздних сроках наблюдения (более семи дней, прошедших после операции).

На рис. 2 представлены зависимости показателя ЕТР от времени (t), в стандартной модификации ТГТ показывают, что у пациентов с осложнениями тромботического

характера (2) сохраняется повышенный уровень генерации тромбина в течении одного года по сравнению с пациентами, у которых благоприятно протекает послеоперационный период (группа 1). Возможно, у пациентов группы 2 активность течения атеросклеротического повреждения сосудов и выраженность хронического воспалительного процесса выше, чем у пациентов группы 1. Поэтому оперативное устранение локальной ишемии не оказывает значимого влияния на патогенетические механизмы развития атеросклероза у пациентов этой группы, что свидетельствует о необходимости использования терапевтических препаратов патофизиологической направленности.

У пациентов группы 1 наблюдается снижение уровня генерации тромбина, который к 90-му дню после проведения реваскуляризации достигает уровня пациентов контрольной группы ($1643,5 \pm 168,6$ нмоль/мин.). Это означает, что достоверные различия данного показателя у пациентов изученных групп наблюдаются с 90-го по 365-й день после операции, что позволяет его использовать в этот период как для прогнозирования осложнений тромботического характера, так и выраженности течения атеросклероза. При этом установлено, что на 90–365-й день после ЧКВ 95-процентная вероятность значений ЕТР у пациентов группы 1 находится в интервале 1566,55–1605,62 нмоль/мин., а у пациентов группы 2 — в интервале 1781,23–1831,28 нмоль/мин. Таким образом, полученные интервальные значения параметра ЕТР в раннем и позднем послеоперационных периодах у пациентов, перенесших ЧКВ по поводу стабильной ИБС, целесообразно использовать для моделирования вероятностных оценок развития тромботических осложнений.

Выводы

1. Среди изученных показателей ТГТ (ЕТР, t Peak и Peak thrombin) модификации с добавлением и без добавления в реакционную смесь ТМ информативным параметром для решения прогностических задач является ЕТР.

2. Для моделирования направленности изменений параметра ЕТР с добавлением и без добавления ТМ у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода или имеющих осложнения тромботического характера в раннем и позднем послеоперационном периодах могут использоваться однофакторные регрессионные выражения следующего вида: $Y = b_0 \times t^{b_1}$ (1), $Y = 1/(b_1 - b_2/t)$ (2), $Y = b_0 + b_1/t$ (3), где: Y — значения параметра ЕТР, нмоль/мин.; t — время, прошедшее после проведения ЧКВ, дни; b — коэффициенты.
3. В раннем послеоперационном периоде (третий день после ЧКВ) средние значения параметра ЕТР с добавлением ТМ имеют статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между изучаемыми группами пациентов, что позволяет использовать этот показатель в качестве дифференцирующего признака для прогнозирования осложнений стенозирующего

характера. Значения ЕТР ТМ с 95-процентной вероятностью находятся у пациентов группы 1 в интервале 1013,19–1228,59 нмоль/мин., а у пациентов группы 2 — в интервале 1328,80–1869,63 нмоль/мин.

4. В позднем послеоперационном периоде (90–365-й дни после ЧКВ) средние значения параметра ЕТР в модификации ТГТ без добавления тромбомодулина имеют статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между изучаемыми группами пациентов, что также позволяет использовать данный показатель для оценки выраженности течения АС повреждений сосудов и прогнозирования осложнений тромботического характера в поздний послеоперационный период. Значения ЕТР с 95-процентной вероятностью находятся у пациентов группы 1 в интервале 1566,55–1605,62 нмоль/мин., а у пациентов группы 2 — в интервале 1781,23–1831,28 нмоль/мин.

Список литературы

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Клинические рекомендации / Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., и др. / Кардиологический вестник. 2015; 3: с. 3–33.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. // Акчурина Р. С., Карпов Ю. А., Лупанов В. П., Марцевич С. Ю., Поздняков Ю. М. и др. / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): (Приложение 4), второй пересмотр <http://kingmed.info/media/recommendation/1/400.pdf> с 35–72.
3. Непосредственные результаты ЧКВ у больных хронической ИБС и дисфункцией ЛЖ / Алякин Б. Г. с соавт. / Креативная кардиология. 2017; 1: стр. 45–55.
4. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., et al // Pathophysiol Haemost Thromb. — 2003. — 33. — P. 4–15.
5. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: Amendments 2014/ Nef H, Renker M, Hamm CW / Herz. — December 1, 2014; 39 (8). — P. 913–8.
6. The outcome of primary percutaneous coronary intervention for stent thrombosis causing ST-elevation myocardial infarction/ Ergelen M, Gorgulu S, Uyarel H, et al. / Am Heart J 2010; 159. — P. 672–6.



XXIII Международный конгресс “Гепатология сегодня”

23–25 марта 2018





РОПИП[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Использование лабораторных маркеров для прогнозирования вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Алтайского края

Р. И. Воробьев, к.м.н., врач-кардиолог палаты интенсивной терапии кардиоинфарктного отделения¹
Е. А. Шарлаева, к.б.н., доцент²
Г. Г. Соколова, д.б.н., проф., зав. кафедрой²
И. В. Бобина, к.б.н., доцент²
Е. Н. Воробьева, д.м.н., проф.³

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Use of laboratory markers to predict possible complications of cardiovascular disease in residents of Altai Territory

R. I. Vorobyov, E. A. Sharlaeva, G. G. Sokolova, I. V. Bobina, E. N. Vorobyova

Regional Clinical Emergency Hospital, Altai State University, Altai State Medical University; Barnaul, Russia

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России в настоящее время остается на высоком уровне. Целью работы явилось исследование новых биохимических маркеров вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: — аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ), отношения АпоВ/АпоА1, а также десятилетнего фатального риска SCORE у жителей Алтайского края. Показано, что содержание АпоВ, коэффициент АпоВ/АпоА1 у мужчин значительно выше, а содержание АпоА1 — достоверно ниже, чем у женщин. Содержание маркеров возможных сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин с разным уровнем риска SCORE достоверно не различалось.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, аполипопротеины, коронарный риск.

Summary

Mortality from cardiovascular diseases in Russia currently remains at a high level. The aim of this work was to study of new biochemical markers of probable complications cardiovascular diseases (apolipoprotein A1 — ApoA1), apolipoprotein B — ApoB, ratio ApoB/ApoA1, as well as a ten-year fatal risk SCORE among residents of the Altai territory. It is shown that the content of ApoB, ratio of ApoB/ApoA1 in men is much higher, and the content ApoA1 — significantly lower than in women. The contents of markers of possible cardiovascular complications in men and women with different levels of risk SCORE was not significantly different.

Key words: cardiovascular diseases, apolipoproteins, coronary risk.

Во многих странах мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения. В России, начиная с 2003 года, наблюдается снижение смертности от ССЗ, но, несмотря на это, смертность от них в стране остается на высоком уровне [1]. Смертность от ССЗ на 45–55% обуславливает отставание продолжительности жизни у мужчин и еще выше у женщин [2, 3].

Научной основой профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом, является концепция факторов риска, которые можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, семейный анамнез) и модифицируемые (курение, питание, гиподинамия, нарушения липидного метаболизма, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) [4, 5, 6].

В последнее время выделяют новые маркеры вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО), такие как фибриноген, С-реактивный белок [7], аполипопротеин А1 (АпоА1), аполипопротеин В (АпоВ), коэффициент аполипопротеин В / аполипопротеин А1 (АпоВ/АпоА1). Отношение АпоВ/АпоА1 представляет собой баланс между АпоВ — атерогенными частицами и АпоА1 — антиатерогенными частицами, и это соотношение считается маркером сердечно-сосудистого риска [8]. Пороговые значения соотношения АпоВ/АпоА1, которые определяют риск развития осложнений ССЗ — инфаркта миокарда (ИМ), составляют 0,9 у мужчин и 0,8 у женщин. При этом у лиц с неблагоприятным соотношением АпоВ/АпоА1, несмо-

тря на нормолипидемию, были обнаружены более высокие показатели индекса атерогенности (ИА) плазмы [9]. Важность факторов сердечно-сосудистого риска была убедительно продемонстрирована в исследовании INTERHEART (исследование «случай — контроль», которое проводилось в 52 странах у 15 152 больных и 14 820 относительно здоровых лиц из группы контроля), показавшем, что оптимизация девяти легко измеряемых и потенциально модифицируемых факторов риска может привести к 90-процентному снижению первоначального риска ИМ [10]. При этом повышенное отношение АпоВ/АпоА1 является наиболее сильным фактором риска и было значительно эффективнее в прогнозировании основных атеросклеротических со-

бытий, чем любые традиционные показатели общего холестерина, липопротеидов и индексов, рассчитанных на их определении.

Известно, что оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, особенно на доклинической стадии при высоком риске [11].

Для того чтобы облегчить индивидуальную оценку риска у пациентов, было предложено несколько алгоритмов — шкалы оценки риска, которые включали возраст, пол, уровень артериального давления (АД), курение, сахарный диабет и показатели уровня липидов и липопротеидов. Так, в 2003 году была разработана таблица Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [12]. Десятилетний риск фатального случая сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в SCORE был рассчитан с использованием Weibull-модели, в которой возраст использовался как мера времени выдержки экспозиции, а не как фактор риска. Прогнозирующая ценность таблиц риска была исследована среди людей в возрасте 40–64 лет [12]. Система SCORE объединила данные обследования 205 178 человек (88 080 женщин и 117 098 мужчин) без ИБС и сахарного диабета в анамнезе, проведенного в 12 европейских странах, и позволила оценить риск развития фатального случая. Диаграммы SCORE представлены в виде таблицы и включают такие факторы риска, как пол, курение, систолическое артериальное давление, общий холестерин (ОХС) или отношение ОХС/ХС ЛПВП, возраст (40, 50, 55, 60 и 65 лет). Риск оценивается путем сопоставления округленных значений возраста, уровня ОХС, артериального давления конкретного пациента без клинических проявлений ИБС и других ССЗ с близким значением. Показатели проецируются на таблицу, и результат выражается в процентах. Величина выше 5 % расценивается как высокий риск и требует медикаментозного вмешательства.

Система SCORE вошла в версию Европейских руководящих принци-

пов профилактики ССЗ, выпущенную Third Joint Task Force of European и других Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice еще в 2003 году. Лица с очень высоким, высоким и умеренным риском по таблице SCORE нуждаются в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий. При этом прогнозирование развития ССЗ и их осложнений — первый этап профилактики этой патологии, позволяющий выработать индивидуальную тактику ведения пациента по коррекции факторов риска [13].

Целью настоящей работы явилось исследование современных биохимических маркеров вероятных осложнений ССЗ (АпоА1, АпоВ и коэффициента АпоВ/АпоА1), а также риска SCORE у жителей Алтайского края.

Материалы и методы

На базе КГБУЗ «Диагностический центр» Алтайского края были обследованы 246 жителей Алтайского края в возрасте от 32 до 73 лет (131 мужчина и 115 женщин). Обследованные были разделены на следующие возрастные группы: 30–39, 40–49, 50–59, 60 лет и старше.

Для выявления места жительства, пола, возраста, роста, веса и статуса курения пациентов проводили их анкетирование. Кроме того, определяли АД, уровни ОХС и биохимических маркеров ССО — АпоА1 и АпоВ с расчетом их соотношения.

Аполипопротеин А1 и аполипопротеин В определяли иммунотурбидиметрическим методом наборами реагентов Roshe ферментативным колориметрическим методом на аналитической биохимической платформе Modular SWA (Roshe). Референтные значения АпоА1: мужчины — 104–202 мг/л, женщины — 108–225 мг/л; АпоВ: мужчины — 66–133 мг/л, женщины — 60–117 мг/л. Используя специально разработанную компьютерную программу, рассчитывали риск инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от соотношения АпоВ/АпоА1.

В связи с тем, что важен скрининг по факторам риска значительных групп населения, были разработа-

ны несколько компьютерных программ, которые, являясь аналогом табличного варианта SCORE, позволяют точнее и быстрее определять уровень риска, хранить данные в базе, повысить приверженность пациентов к профилактическим вмешательствам и др. Так, для ускорения определения риска, хранения результатов в общей базе данных была разработана компьютерная программа SCORE_Altay — «Определение коронарного риска рискометром SCORE_Altay» (2007, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2007610057). В дальнейшем была подготовлена версия программы для Диагностического центра Алтайского края с целью определения риска во время дополнительной диспансеризации населения «Программа расчета риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (RISK DCAK)» (2010, № 2010616406), которую и использовали для определения риска SCORE у обследованных пациентов.

Полученные данные статистически обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Office Excel. Для выявления достоверных различий между средними значениями показателей использовали t-критерий Стьюдента, достоверность различий оценивали при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ уровня АпоА1 у мужчин разных возрастных групп не выявил статистически значимых изменений данного показателя с возрастом. Уровень АпоА1 у мужчин в возрасте 30–39 лет составлял $199,7 \pm 6,1$ мг/дл, а в возрасте старше 60 лет — $202,8 \pm 4,9$ мг/дл. У женщин возрастные изменения уровня АпоА1 также оказались статистически незначимы. Значения данного показателя у жительниц края колебались в пределах 228,0–233,3 мг/дл (см. табл.).

Содержание АпоА1 практически во всех группах женщин было достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Только в возрастной группе 30–39 лет различия оказа-

Таблица

Содержание биохимических маркеров вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Алтайского края

Возрастная группа	АпоВ, мг/дл		АпоА1, мг/дл	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39 лет, n = 10	137,4 ± 8,8 ^{***}	95,0 ± 5,6	199,7 ± 6,1	230,7 ± 15,0
40–49 лет, n = 51	141,9 ± 2,9 ^{***}	113,4 ± 5,4 ^{**}	202,3 ± 3,2	228,0 ± 6,6 [#]
50–59 лет, n = 111	107,9 ± 2,6 ^{fff}	138,2 ± 2,1 ^{***, fff}	204,4 ± 2,3	233,3 ± 2,9 ^{***}
Старше 60 лет, n = 74	136,1 ± 3,7 ^{***, ###}	102,2 ± 2,8 ^{fff}	202,8 ± 4,9	232,0 ± 4,1 ^{###}

Примечание: ^{fff} — достоверно ниже, чем в предыдущей группе ($p < 0,001$); ^{**} — достоверно выше, чем в предыдущей группе ($p < 0,05$); ^{***} — достоверно выше, чем в предыдущей группе ($p < 0,001$); [#] — различия достоверны между женщинами и мужчинами одной возрастной группы ($p < 0,01$); ^{###} — различия достоверны между женщинами и мужчинами одной возрастной группы ($p < 0,001$); ^{fff} — достоверно выше, чем у мужчин этой же возрастной группы ($p < 0,001$).

лись недостоверны, уровень АпоА1 у мужчин составлял $199,7 \pm 6,1$ мг/дл, у женщин — $230,7 \pm 15,0$ мг/дл ($p > 0,05$).

При анализе уровня АпоВ четкой закономерности возрастных изменений ни у мужчин, ни у женщин выявлено не было. Оказалось, что у мужчин в возрасте 50–59 лет уровень АпоВ был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе 40–49 летних мужчин, а также мужчин старше 60 лет. В то время как у женщин 50–59 лет значения АпоВ достоверно выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ содержания АпоВ у мужчин и женщин разных возрастов показал, что у мужчин уровень АпоВ достоверно выше ($p < 0,01$; $p < 0,001$), чем у женщин во всех возрастных группах за исключением возраста 50–59 лет. Так, например, в группе мужчин 30–39 лет уровень АпоВ составлял $137,4 \pm 8,8$ мг/дл, а у женщин этого же возраста — $95,0 \pm 5,6$ мг/дл ($p < 0,001$). В группе старше 60 лет уровень АпоВ у мужчин равен $136,1 \pm 3,7$, а у женщин — $102,2 \pm 2,8$ мг/дл, различия между этими значениями достоверны при $p < 0,01$. В возрастной группе 50–59 лет содержание АпоВ достоверно выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$) ($107,9 \pm 2,6$ и $138,2 \pm 2,1$ соответственно).

Анализ значений расчетного коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин достоверных возрастных изменений не выявил. Значения коэффициента АпоВ/АпоА1 у них колебались в пределах $0,68 \pm 0,04$ – $0,71 \pm 0,03$

единицы. Анализ коэффициента АпоВ/АпоА1 у женщин выявил статистически значимое его увеличение только в возрастной группе 40–49 лет. Так, в возрасте 30–39 лет соотношение АпоВ/АпоА1 равно $0,41 \pm 0,01$, а в возрасте 40–49 лет — $0,51 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Между другими возрастными группами различия оказались статистически незначимы.

Анализ коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин и женщин разных возрастных групп показал, что у мужчин значения данного показателя выше, чем у женщин во всех рассмотренных группах, причем в возрасте старше 60 лет при 1-процентном уровне значимости ($p < 0,01$), а в остальных возрастных группах при $p < 0,001$.

Сильная положительная корреляционная связь обнаружена между значениями АпоВ и коэффициента АпоВ/АпоА1 ($r = 0,9$). Между значениями АпоА1 и АпоВ выявлена средняя отрицательная корреляционная связь ($r = -0,6$). Сильные отрицательные корреляционные связи обнаружены между значениями АпоА1 и коэффициента АпоВ/АпоА1 ($r = -0,8$).

Анализ уровня АпоА1 у мужчин в зависимости от риска ССО SCORE достоверных различий не выявил, наблюдалась лишь тенденция к увеличению уровня АпоА1 с возрастанием риска ССО SCORE. Так, у мужчин с низким риском ССО SCORE уровень АпоА1 равен $198,00 \pm 6,66$ мг/дл, с высоким — $204,44 \pm 3,09$ мг/дл. Анализ уровня АпоА1 у женщин также не выявил статистически до-

стоверных изменений данного показателя в зависимости от величины риска SCORE.

Сравнивая мужчин и женщин с разным уровнем риска, можно обнаружить, что уровень АпоА1 у мужчин существенно ниже, чем у женщин ($p < 0,001$). Так, если у мужчин с низким риском ССО SCORE уровень АпоА1 равен $198,00 \pm 6,66$ мг/дл, у женщин он составляет $237,36 \pm 5,53$ мг/дл ($p < 0,001$). У мужчин, имеющих средний риск ССО SCORE, уровень АпоА1 равен $201,88 \pm 1,95$ мг/дл, у женщин — $230,53 \pm 2,35$ мг/дл ($p < 0,001$). В группе с высоким риском ССО SCORE мужчины имеют уровень АпоА1, равный $204,44 \pm 3,09$ мг/дл, у женщин он достигает $237,19 \pm 4,68$ мг/дл ($p < 0,001$).

Между содержанием АпоВ у мужчин и женщин с разным риском ССО SCORE достоверных различий также не выявлено. Однако существенные различия все же были выявлены между мужчинами и женщинами в каждой группе риска ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Оказалось, что у мужчин уровень АпоВ выше, чем у женщин.

Достоверных различий по значению коэффициента АпоВ/АпоА1 в зависимости от величины риска ССО SCORE также не наблюдалось ни у женщин, ни у мужчин. Сравнительный анализ значений расчетного коэффициента у мужчин и женщин из групп с разным риском ССО SCORE показал, что у мужчин величина анализируемого соотношения во всех группах достоверно выше, чем у женщин (см. рис.).

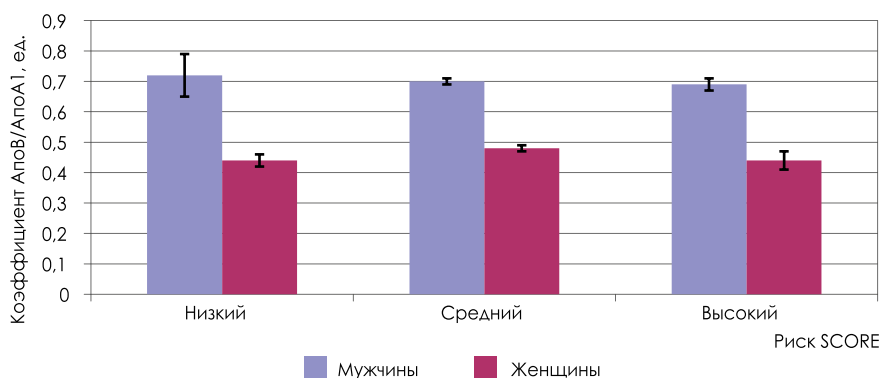


Рисунок. Значения коэффициента ApoB/ApoA1 у мужчин и женщин с разным риском сердечно-сосудистых осложнений SCORE. Примечание: различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Так, например, у мужчин с низким риском CCO SCORE коэффициент ApoB/ApoA1 равен $0,72 \pm 0,07$, а у женщин с таким же риском SCORE — $0,44 \pm 0,02$ ($p < 0,01$). Значение коэффициента ApoB/ApoA1 в группе мужчин со средним риском CCO SCORE — $0,70 \pm 0,01$, у женщин — $0,48 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). В группе с высоким риском CCO SCORE значения коэффициентов ApoB/ApoA1 следующие: $0,69 \pm 0,02$ у мужчин и $0,44 \pm 0,03$ у женщин ($p < 0,001$). Между риском CCO SCORE и уровнем ApoA1 были выявлены слабые отрицательные корреляционные связи ($r = -0,2$), а между риском CCO и значениями ApoB — слабые положительные связи ($r = 0,2$).

Заключение

Таким образом, анализ современных биохимических маркеров вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний показал, что между мужчинами и женщинами достоверные различия существуют по всем анализируемым показате-

лям: содержание ApoB, коэффициент ApoB/ApoA1 у мужчин значительно выше, а содержание ApoA1 достоверно ниже, чем у женщин. Достоверных изменений в содержании маркеров возможных CCO в зависимости от риска SCORE у обследованных жителей края выявлено не было.

Список литературы

1. Чазова И. Е., Ошепкова Е. В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе // Вестник Росздрава. — 2015. — № 5. — С. 7–11.
2. Бойцов С. А., Самородская И. В. Факторы, влияющие на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни // Аналитический вестник. — 2015. — № 44 (597). — С. 19–42.
3. Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демографическое обозрение. — 2016. — № 3 (1). — С. 6–34.
4. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Российский кардиологический журнал. — 2000. № 4. — С. 7–11.

5. Тожиев М. С., Шестов Д. Б., Воробьев А. М. и др. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска, эффективность многофакторной профилактики // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2000. — № 3. — С. 6–9.
6. Павликова Е. П. Роль модифицируемых факторов риска в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Аналитический вестник. — 2015. — № 44 (597). — С. 56–59.
7. Корякин А. М., Дадыка И. В., Епифанцева Н. Н., Горбатовский Я. А., Харинсон А. Г., Ятманова Л. М. и др. С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 22 (2). — С. 38–39.
8. Sung K. C., Ryu S, Wild S. H. et al. An increased high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I ratio is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality // Heart. — 2015. — Vol. 101. — P. 553–558.
9. Kaneva A. M., Potolitsyna N. N., Bojko E. R., Odland J. Ø. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio as a Potential Marker of Plasma Atherogenicity // Disease Markers. — 2015. — Vol. 1. — P. 13.
10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. — 2004. — N364 (9438). — P. 937–52.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — N285 (19). — P. 2486–97.
12. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P., Sans S., Menotti A., De backer G. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J. — 2003. — N24 (11). — P. 987–1003.
13. Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Порога А. Н., Балахонova Т. В., Уразалина С. Ж. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (часть 1) // Атеросклероз и дислипидемии. — 2010. — № 1. — С. 8–15.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации;

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;

Ежегодная научно-практическая конференция

Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

2 апреля 2018, Москва

Место проведения

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калюшина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Эхокардиографическая оценка тромбоза ушка левого предсердия

А. А. Толстихина, к.м.н., врач функциональной диагностики

Отделение функциональной диагностики ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва

Echocardiographic assessment of left atrial appendage thrombosis

A. A. Tolstikhina

Central Military Clinical Hospital n.a. P. V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся эхокардиографической оценки выявления тромба в ушке левого предсердия у пациентов с различной сердечной патологией. Показаны возможности чреспищеводной эхокардиографии в оценке эффекта спонтанного контрастирования. Данные спектрального и импульсного доплеровского исследования позволяют оценить функцию ушка левого предсердия, а трехмерная эхокардиография актуальна для идентификации тромбоза в нем. Комплексный подход к диагностике тромба в ушке левого предсердия с помощью различных эхокардиографических методов исследования позволит клиницисту предупредить развитие кардиоэмболических событий у пациентов с различной патологией, что положительно влияет на прогноз заболевания и качество жизни данной категории больных.

Ключевые слова: эхокардиография, ушко левого предсердия, тромбоз.

Summary

This article deals with echocardiographic assessment of thrombi in the left atrial appendage in patients with various cardiac disorders. The potential of transesophageal echocardiography in the evaluation of the spontaneous contrast enhancement effect is demonstrated. Spectral and pulse Doppler ultrasonography permits assessment of the function of the left atrial appendage, while three-dimensional echocardiography is valuable for identification of appendage thrombosis. A complex approach to the diagnosis of thrombi in the left atrial appendage with the help of various echocardiographic techniques will allow clinical practitioners to prevent the development of cardioembolic events in patients with various disorders, thus exerting a favourable effect on the prognosis and quality of life of this patient population.

Key words: echocardiography, left atrial appendage, thrombosis.

Артериальные эмболии по частоте занимают третье место среди причин смертности после заболеваний сердца и онкологической патологии. Примерно в 85 % случаев инсульт (внезапно появляющийся неврологический дефицит, который длится более 24 часов) по своей природе является ишемическим. В 20 % из этих случаев источником эмболии бывает сердце [16, 42]. Тромбы, независимо от природы основного заболевания, образуются в левом предсердии (ЛП), в частности, в его ушке [6, 22, 42].

Этому способствуют его анатомические особенности.

Ушко левого предсердия (УЛП) представляет собой пирамидальную структуру, которая располагается сбоку от левого предсердия [12]. Ушко ЛП расположено за основными структурами сердца, что обуславливает невозможность его адекватной визуализации с помощью трансторакальной эхокардиографии. Сложная структура ушка ЛП также значительно затрудняет верификацию тромбоза из-за большого числа артефактов [3].

В норме в УЛП имеются трабекулярные структуры и гребешковые мышцы, которых нет в ЛП [3]. Это объясняется тем, что УЛП является производным левой стенки первичного предсердия и формируется на 3–4-й неделях эмбрионального развития. Основная часть стенки ЛП формируется позже из тканей легочных вен. Ушко ЛП характеризуется вариабельностью по форме и объему и часто состоит из нескольких долей. Главная ось УЛП изогнутая или спиральная. Анатомически УЛП имеет многодольчатую структуру (дольками называют участки

Одиночная
доминантная доля



Куриное крыло



Брокколи



Многодольчатая
форма



Рисунок 1. Классификация форм ушка левого предсердия [Abdelmoneim S., 2014; 7].

УЛП, разграниченные крупными гребешковыми мышцами). Очень важно учитывать то, что оси долек УЛП часто не совпадают с основной осью тела. Это затрудняет полную визуализацию УЛП при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ). В УЛП обнаруживаются гребешковые мышцы размером 1 мм и более [3].

Эти данные подтверждают ученые из Египта и США, дополняя, что ушко ЛП представляет собой сложную анатомическую структуру разной формы (рис. 1), размера (от 16 до 51 мм в длину, при объеме от 0,7 до 19,2 мл) с гребешковыми мышцами внутри его полости [7].

Само ушко ЛП в большинстве случаев находится между передней и боковой стенками ЛП, а его верхушка — в передне-верхнем направлении. Оно перекрывает левые отделы выносящего тракта правого желудочка или легочную артерию с основной ветвью левой коронарной и огибающей артериями [14].

Нормальная сократительная способность УЛП при синусовом ритме и адекватный кровоток внутри ушка являются фактором низкого риска образования тромбоза внутри его полости. Тромбообразование внутри УЛП возможно при снижении сократительной способности в УЛП и наличии стаза крови. Основной причиной этому, в частности, является фибрилляция предсердий. Также тромбообразованию в УЛП способствуют выраженная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и повышенное давление в ЛП [14].

Есть не так много публикаций, посвященных обнаружению тромба в УЛП при синусовом ритме. Так, Lal S. [30] сообщает об одном из таких случаев. Это мужчина 69 лет с обструктивным апноэ сна и хроническим заболеванием почек. У него зарегистрирован III функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) по NYHA. По ЭКГ — наличие синусового ритма без признаков ишемии миокарда. Коагуляционный профиль в пределах нормальных значений. Пациенту выполнили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) и обнаружили большой подвижный тромб размером 35×11 мм, исходящий из ушка левого предсердия. Он пролабировал в левый желудочек. Сократительная способность миокарда ЛЖ была снижена умеренно за счет стеноза трех основных коронарных артерий, который выявили с помощью коронарографии. Больному незамедлительно назначили варфарин, и через неделю, по данным ЭхоКГ, тромб в УЛП не визуализировался. Пациенту рекомендовали продолжить антикоагулянтную терапию и провести аортокоронарное шунтирование [30].

Рассмотрим основные кардиальные источники тромбоэмболии, которые играют немаловажную роль в дисфункции ушка ЛП, что способствует образованию тромбов в нем — фибрилляция предсердий и митральные пороки, в частности митральный стеноз.

При **фибрилляции предсердий (ФП)** вне зависимости от ее формы и происхождения отсутствует полноценная систола ЛП и ушка ЛП, нарушается их сократительная функция, что способствует тромбообразованию как в полости ЛП, так и в самом его ушке [3, 17, 21].

Группа ученых из Италии [9] предлагает для оценки тромба УЛП при ФП исследовать скоростные показатели потока в УЛП и их отношение к сердечному циклу. С помощью чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ) они обследовали 69 пациентов, которые разделили на три группы. Первая группа включила 26 пациентов с синусовым ритмом. Спектр патологии в этой группе был представлен двухстворчатым аортальным клапаном, пролапсом митрального клапана, аневризмой восходящей аорты, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС). Следующая группа состояла из 22 пациентов с фибрилляцией предсердий без тромбоза УЛП. Сопутствующая патология в этой группе — гипертиреозидизм, артериальная гипертензия. Третья группа включила 21 пациента с тромбозом УЛП при ФП. Спектр сопутствующей патологии в данной группе представлен артериальной гипертензией и ИБС. Для выявления предикторов тромбоза УЛП ученые предложили использовать сумму максимальных и минимальных значений скоростей в течение одного сердечного цикла по спектральному доплеру, а также RR интервал. Используя их отношение в процентах, рассчитаны следующие значения:

- 85 % сердечного цикла — у пациентов с синусовым ритмом;
- 65 % сердечного цикла — у пациентов с ФП без тромбоза УЛП;
- 21 % сердечного цикла — при тромбозе УЛП при ФП [9].

Сама же продолжительность скоростных потоков внутри сердечного цикла при синусовом ритме составила $616,8 \pm 94,1$ мс ($p < 0,01$) по сравнению с данным показателем при ФП без тромбоза УЛП ($483,3 \pm 172,6$ мс; $p < 0,01$). При наличии тромба в УЛП этот параметр составил $165,7 \pm 53,7$ мс ($p < 0,01$). Данный подход, как утверждают авторы [9], помогает в стратификации риска тромбоэмболии у пациентов при фибрилляции предсердий [9].

В другом исследовании [4] отечественные ученые выявили эхокардиографические предикторы тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей ФП при ИБС. Все пациенты имели низкий риск развития тромбоэмболических осложнений. Длительность персистирования ФП составила 60 дней. Артериальная гипертензия I–III степени имела место у 35 (52,4 %) пациентов. Функциональный класс I зарегистрирован у 26 (38,8 %) человек, ФК II — у 38 (56,7 %). Не имели признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) три (4,5 %) человека. Ни у одного исследуемого не зафиксирована ХСН IV ФК. Больные были разделены на две группы: первая состояла из 24 (35,8 %) пациентов, у которых в процессе подготовки к кардиоверсии при ЧП ЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП; во вторую вошли 43 (64,2 %) пациента без тромбов, которым впоследствии была выполнена электрическая кардиоверсия. По данным трансторакальной ЭхоКГ были выделены лица с повышенным риском развития тромбоза УЛП. Эти факторы риска — передне-задний размер ЛП более 42 мм и фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 50 %. Сочетание этих двух показателей повышает вероятность тромба в УЛП

в 6,2 % (чувствительность 65 %, специфичность 81 %). Если отсутствует хотя бы один из них, то вероятность тромба мала. Кроме этого, по данным чреспищеводной эхокардиографии, снижение пиковой скорости кровотока в УЛП ниже 0,34 см/с, по данным ЧП ЭхоКГ, является независимым предиктором риска формирования тромба в УЛП (чувствительность 77 %, специфичность 87 %). Такой комплексный учет этих показателей, как утверждают авторы [4], позволяет выявить лиц с повышенным риском тромбоза УЛП, что может повлиять на выбор тактики антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии и на решение о длительности приема варфарина после восстановления синусового ритма [4].

Iwama M. [23] предлагает другие показатели в стратификации риска тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП. В исследование были включены 142 пациента, 38 из которых с тромбозом УЛП и 104 — без него. Оценивая планиметрически фракцию выброса УЛП и наличие эффекта спонтанного контрастирования с помощью ЧП ЭхоКГ, автор указывает, что если первый показатель из них — менее 20 %, а второй — более II степени, это требует незамедлительной терапии варфарином, чтобы избежать кардиоэмболических событий [23]. Данные Iwama M. [23] подтверждает Голухова Е. З. [2]. В этом исследовании клинико-инструментальное обследование, включая ЧП ЭхоКГ и компьютерную томографию, было проведено 112 пациентам, у 15 (13 %) из которых были диагностированы тромб в УЛП и (или) тромбоэмболические осложнения (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака). Автор заключает, что по данным чреспищеводной эхокардиографии имеются следующие факторы риска тромбоэмболических осложнений [2]:

- скорость кровотока в ушке ЛП менее 30 см/с;
- феномен спонтанного контрастирования;
- и III морфологический тип ушка ЛП по данным компьютерной томографии.

Для развития тромбоза УЛП также имеет значение кроме перечисленных факторов риска форма ФП, при этом надо учитывать, что риск увеличивается пропорционально от пароксизмальной к постоянной форме [2].

Сычев О. С. [5] в отличие от предыдущих авторов использует данные трансторакальной эхокардиографии для выявления предикторов дисфункции УЛП и наличия тромба в нем у больных с ФП неклапанного происхождения. В исследование вошли 588 больных в возрасте в среднем 59,03 года с персистирующей и постоянной формой ФП (женщин — 24 %). Фракция выброса левого желудочка ЛЖ составила в среднем 51,5 %. Основным диагнозом были у 89,16 % — ишемическая болезнь сердца, у 8,39 % — миокардиофиброз, у 1,75 % — метаболическая кардиомиопатия, у 0,7 % — гипертрофическая кардиомиопатия. Гипертоническую болезнь регистрировали у 84,14 % пациентов, первый эпизод аритмии — у 36,84 %. Используя трансторакальную ЭхоКГ и тканевой доплер, была выявлена группа риска по дисфункции ушка ЛП среди больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Она имела следующие пороговые значения и их комбинацию:

- индекс объема ЛП > 45 мл/м²;
- $E_m < 10$ см/с;
- ФВ ЛЖ < 45 % [5].

Кроме этого, у больных с дисфункцией ушка ЛП, как отмечает Сычев О. С., характерны дилатация левого желудочка, выраженная дилатация обоих предсердий, признаки систоло-диастолической дисфункции ЛЖ и снижение сократимости правого желудочка [5].

В другом исследовании [43] автор сообщает об одновременном выявлении как миксомы в полости левого предсердия, так и наличия тромба в его ушке. Это пациент 82 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлено патологическое образование размером $4,5 \times 3$ см в левом предсердии, прикрепленное к межпредсердной перегородке. При чреспищеводном доступе обнаружено наличие эффекта спонтанного контрастирования и тромб в ушке ЛП. Миксома ЛП была подтверждена гистологически. Таким образом, автор подчеркивает необходимость более углубленной эходиагностики при наличии патологических образований в левом предсердии у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими эффектом спонтанного контрастирования и дилатацией самого левого предсердия. Такой диагностический подход позволит исключить первичную или вторичную опухоль сердца [43].

Оценивая наличие эффекта спонтанного контрастирования по данным ЧП ЭхоКГ у пациентов с неклапанной ФП [19], можно предполагать, что на выраженность этого феномена именно в ушке ЛП влияет его дисфункция, нежели его размер. Необходимо уточнить, что оценка этого параметра в УЛП скорее, чем в самой полости левого предсердия, является значимой в определении кардиоэмболических событий [19].

Перед выполнением плановой медикаментозной или электрической кардиоверсии при фибрилляции предсердий необходима оценка полости ЛП и его ушка с целью исключить тромбы, т.к. тромбоэмболические осложнения являются наиболее серьезным осложнением кардиоверсии [3, 6].

Традиционно считают, что тромбы в полости ЛП и УЛП формируются при длительности ФП более 48 часов. Если длительность ФП составляет менее 48 часов, риск возникновения тромбоэмболий не превышает 0,9–1,1 %, что позволяет проводить кардиоверсию без предварительной антикоагуляции. Восстановление синусового ритма при длительности ФП более 48 часов сопровождается возрастанием риска развития тромбоэмболий до 3,4–7,1 % [3].

Альтернативой длительной антикоагуляции перед проведением плановой кардиоверсии является исключение тромбов в полости ЛП и УЛП с использованием ЧП ЭхоКГ [3].

Показания к проведению ЧП ЭхоКГ перед кардиоверсией:

- необходимость срочной (однако не немедленной) кардиоверсии, если длительная предварительная антикоагулянтная терапия нежелательна;

- кардиоэмболические события в анамнезе;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии, если решение вопроса о кардиоверсии зависит от результатов ЧП ЭхоКГ;
- случаи, когда внутрисердечные тромбы были выявлены при ранее проведенной ЧП ЭхоКГ [3].

Чреспищеводная эхокардиография перед кардио-версией является эффективным современным методом оценки степени риска возникновения тромбоэмболий. Она позволяет улучшить отбор пациентов, требующих антикоагулянтной терапии и, таким образом, уменьшить частоту развития ишемического инсульта у пациентов с персистирующей формой ФП неклапанного генеза [3, 6, 18, 19].

Если в левом предсердии или в его ушке имеется тромб, то он, как и низкая скорость тока крови в УЛП и спонтанное эхоконтрастирование, является основанием для откладывания кардиоверсии и выполнения ее после 4–6-недельной антикоагуляционной терапии [6].

При получении сомнительных результатов ЧП ЭхоКГ или при наличии у пациента противопоказаний к применению этого метода в качестве альтернативы может использоваться мультиспиральная компьютерная томография [3].

Ряд авторов отмечают риск образования тромбов, особенно в первые часы и дни после проведенной кардиоверсии [6, 8]. Поэтому необходимо в течение первых четырех недель после данной процедуры назначить антикоагулянтную терапию [6]. Agmon Y. [8] уточняет, что исходные скоростные показатели в УЛП более 20 см/с ассоциируются с высокой вероятностью возобновления синусового ритма после проведения кардиоверсии у пациентов с ФП [8].

Ниже представлен подход оценки чреспищеводной ЭхоКГ УЛП перед кардиоверсией (рис. 2) [14].

Другим немаловажным фактором образования тромбов в ушке ЛП являются *митральные пороки, в частности, митральный стеноз*. В одном из исследований [27], посвященных роли чреспищеводной ЭхоКГ в оценке места, размера и морфологических характеристик тромба в ушке ЛП у пациентов с митральными пороками, показано, что предпочтителен именно чреспищеводный доступ, и он более чувствителен в выявлении тромбов в УЛП. Он позволяет точно оценить морфологию тромба, хотя частота встречаемости тромба составила 22 % [27]. Необходимо помнить, что в ряде случаев, как указывает автор [27], была ложнопозитивной диагностика тромба в УЛП при ЧП ЭхоКГ, что связано с неправильной трактовкой гребешковой мышцы в полости ушка и артефактов в области задней стенки левого предсердия [27].

Каумаз С. [27] включил в данное исследование 474 пациентов с митральными пороками ревматической этиологии. Митральный стеноз диагностирован у 333 (70%) больных, а митральная регургитация — у 267 (30%). Сердечный ритм был в основном представлен фибрилляцией предсердий (56%) [27].

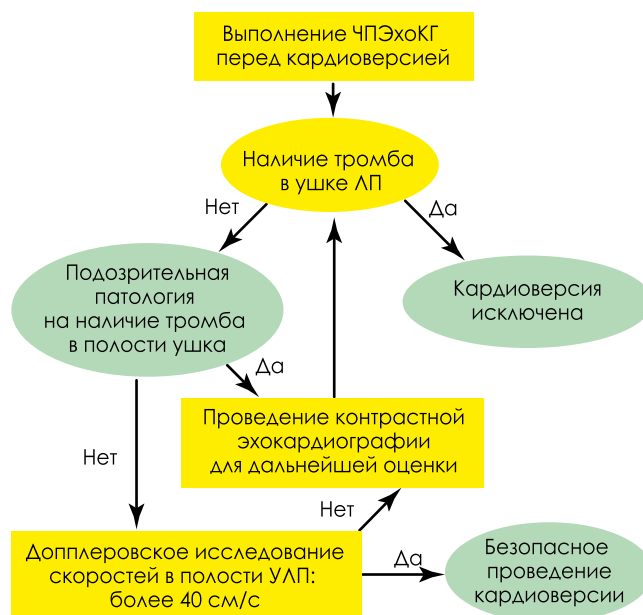


Рисунок 2. Схематический подход оценки чреспищеводной эхокардиографии в оценке тромбоза УАП перед кардиоверсией [Beigel R., 2014; 14]

В отличие от Каумаз С., группа ученых из Пакистана [10, 11] исследовала пациентов (N = 82) только с тяжелым митральным стенозом. Они были разделены на две группы, одна из которых — с тромбом в ЛП (N = 24) и вторая — без него (N = 52). В результате проведенного исследования были выявлены факторы риска образования тромба в ушке ЛП у пациентов с тяжелым митральным стенозом, а именно:

- дилатация полости ЛП (> 43 мм; $p = 0,003$);
- низкие скоростные показатели кровотока в УЛП ($13 \pm 2,4$ см/с; $p = 0,001$);
- наличие фибрилляции предсердий;
- площадь митрального отверстия < 1 см² ($p = 0,007$) [10, 11].

В другом исследовании Mahla H. [32] представляет вниманию клинический случай выявления тромбоза УЛП кольцеобразной формы. Это пациентка 45 лет с тяжелым ревматическим митральным стенозом. У нее диагностировали фибрилляцию предсердий, ФК СН по NYHA — II. Трансторакально ни в полости левого предсердия, ни в его ушке не было выявлено тромба. Пациентке рекомендовано сделать вальвулотомию, перед которой выполнили чреспищеводную эхокардиографию. По данным ЧП ЭхоКГ обнаружили наличие эффекта спонтанного контрастирования IV степени с тромбом в ушке левого предсердия кольцевидной формы. Тромботический сгусток был экзогенным по краям и анэхогенным в центре (рис. 3, 4) [32].

Как полагает автор, он был «свежим». Операцию пациентке отменили, и назначили адекватные дозы варфарина [32].

Более подробно рассмотрим основные эхокардиографические методы исследования для оценки ушка ЛП с целью выявления тромбоза в нем.



Рисунок 3. Тромб в ушке левого предсердия кольцевидной формы. Чреспищеводная эхокардиография. Средняя треть пищевода на уровне аортального клапана по короткой его оси (0°) [Mahla H., 2013; 32]. Примечание: ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ??? — неизвестная структура кольцевидной формы в ушке левого предсердия.

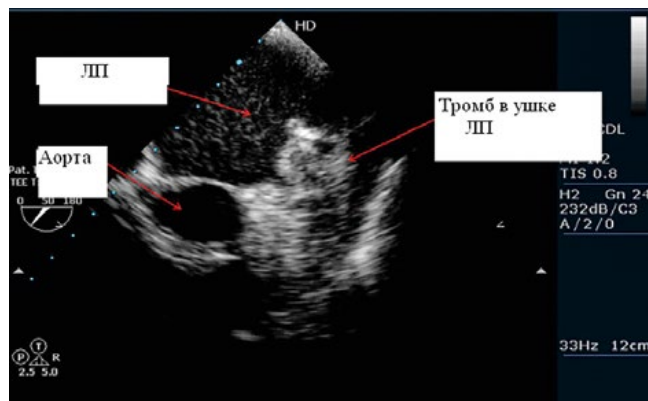


Рисунок 4. Тромб в ушке левого предсердия кольцевидной формы. Чреспищеводная эхокардиография. Средняя треть пищевода на уровне аортального клапана по короткой его оси (50°) [Mahla H., 2013; 32]. Примечание: ЛП — левое предсердие.

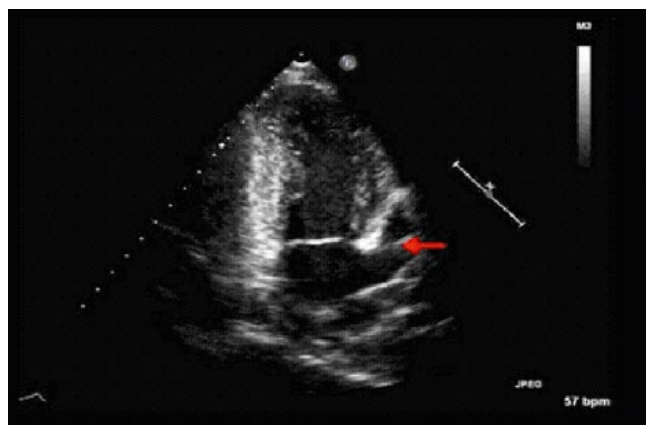


Рисунок 5. Ушко левого предсердия (стрелка). Трансторакальная эхокардиография. Апикальная двухкамерная позиция.

Ниже представлена соответствующая таблица (табл. 1).

В *трансторакальной эхокардиографии* ушко левого предсердия можно оценить только у пациентов с хорошим эхоокном из левого парастернального доступа по короткой оси или в модифицированной апикальной двухкамерной позиции (рис. 5) [6].

В своем исследовании Omran H. [39] выявил с помощью трансторакального доступа тромбы в УЛП у 10

пациентов из 88, что составило 0,1 % [39]. Такие низкие показатели, как считает Omran H., возникают из-за следующих причин:

- эхоокно не позволяет визуализировать ушко ЛП;
- ушко ЛП скрывается за счет артефактов;
- границы ушка ЛП могут быть не отделены от окружающих структур [39].

Хотя ушко ЛП можно визуализировать с помощью трансторакальной ЭхоКГ, но у большинства пациентов детальная оценка как анатомии, так и функции полости УЛП проводится, используя *чреспищеводный доступ* [1, 12, 15, 34, 37]. Наилучшая визуализация УЛП достигается в сечении из средней трети пищевода в двухкамерной позиции 80–100°, а также из средней трети пищевода на уровне аортального клапана по короткой его оси (30–60°) [12]. Кроме этого, для того, чтобы максимально исключить наличие тромба в УЛП, рекомендуется в сечении из средней трети пищевода на уровне аортального клапана по короткой его оси (30–60°) ротировать угол сканирования от 0 до 180°. Таким образом, данный подход позволяет полностью визуализировать ушко левого предсердия, включая его различные дольки и гребешковые мышцы [12].

Таблица 1
Различные эхокардиографические методы исследования, оценивающие ушко ЛП [Beigel R., 2014; 14].

Вид эхокардиографии	Параметры оценки	Комментарии
Двух-, трехмерная эхокардиография	Визуальная оценка наличия патологии в УЛП (эффект спонтанного контрастирования, тромб, гребенчатая мышца)	При неадекватной визуализации или наличии артефактов рекомендуется контрастная эхокардиография [41]
Спектральное доплеровское исследование	Оценка потока в УЛП, используя импульсный доплер: • скорость более 40 см/с предполагает адекватный поток крови внутри полости УЛП и низкий риск образования тромбов; • цветной доплер может помочь в визуализации потока внутри полости ушка ЛП	Легко выполнима, но при ограничении доплеровского сигнала рекомендуется эхокардиография с контрастом [41]
Тканевой доплер и Strain-эхокардиография	Сниженная сократительная функция УЛП, при помощи Speckle Tracking и Strain-ЭхоКГ является независимым определяющим фактором тромбоза УЛП	Широко не используется в клинической практике

С помощью чреспищеводной ЭхоКГ определяют фракцию выброса ушка левого предсердия планиметрическим способом [3]. Ее рассчитывают как отношение разницы максимальной и минимальной площади сечения УЛП к максимальной площади УЛП. У здоровых лиц с синусовым ритмом ФВ УЛП обычно составляет 50–60 %. При наличии тромба в УЛП у пациентов с синусовым ритмом ФВ УЛП снижается почти в три раза по сравнению с данным показателем у пациентов без тромбов. Также установлена сильная связь ФВ УЛП с параметрами внутрисердечного кровотока, измеренными с помощью ЧП ЭхоКГ [3].

Hashimoto G. [20] отмечает, что фракция выброса УЛП является независимым предиктором развития кардиоэмболических событий или тромбоза полости левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [20].

Чреспищеводная эхокардиография кроме выявления тромба также может помочь в определении наличия эффекта спонтанного контрастирования, который является одним из точных маркеров высокого риска тромбоэмболических осложнений вне зависимости от нарушения ритма сердца даже при наличии синусового ритма [3, 12, 32].

Эффект спонтанного контрастирования (ЭСК) — еще один сильный независимый предиктор формирования тромба в УЛП и риска развития тромбоэмболий у пациентов с ФП [31]. Формирование ЭСК объясняют образованием «монетных столбиков» (агрегацией эритроцитов) и взаимодействием их с белками плазмы (в основном с фибриногеном) [3].

Для оценки выраженности ЭСК в ЛП применяют следующие критерии [3]:

- 1-я степень — минимальное движение экзогенных частиц в УЛП при усилении чувствительности ультразвукового сигнала, но без вызываемых фоновых помех;
- 2-я степень — незначительное движение частиц, различимых без усиления, но с четким рисунком;
- 3-я степень — экзогенный рисунок в виде водоворота в течение всего сердечного цикла;
- 4-я степень — медленный поток в виде водоворота в УЛП или полости ЛП.

Выраженность ЭСК коррелирует с дилатацией полости ЛП, снижением скорости изгнания крови из УЛП, уменьшением интеграла систолического компонента потока легочных вен и степенью митральной регургитации [3, 44]. ЭСК достоверно ассоциируется с наличием ФП, митрального стеноза, отсутствием митральной регургитации, наличием тромбоэмболий в анамнезе [3].

Исходя из вышеперечисленных данных, у пациентов со спонтанным контрастированием левого предсердия или с фибрилляцией предсердий следует измерять скорость кровотока в ушке ЛП при помощи спектрального доплера [6, 44].

Используя данный метод, хорошо воспроизводимые пульсовые волны могут быть получены, если курсор

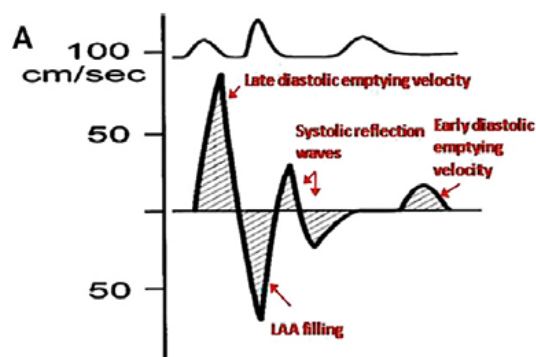


Рисунок 6. Схема кровотока в ушке левого предсердия при синусовом ритме [Bansal M., 2012; 12].

импульсного доплера располагать в проксимальной трети ушка левого предсердия ближе к полости левого предсердия [12]. Типичный кровоток в УЛП представлен ниже (рис. 6).

Примечание: *early diastolic emptying velocity* — ранне-диастолическая скорость опорожнения УЛП — представляет собой низкоскоростной поток, он расположен в сторону датчика, его нормальные значения составляют 20–40 см/с и коррелируют с пиком Е раннего диастолического наполнения трансмитрального потока и диастолическими скоростями легочных вен; *late diastolic emptying velocity* — позднедиастолическая скорость опорожнения УЛП — наиболее значимая часть волнового спектра, возникает сразу после регистрации зубца Р на ЭКГ в результате сокращения самого ушка ЛП и отражает его функцию, коррелирует с фракцией выброса УЛП, размером ЛП и является важным предиктором тромбоэмболического риска, ее значения составляют 50–60 см/с; *LAA filling velocity* — скорость наполнения УЛП — представляет собой отрицательно направленный поток, он расположен от датчика, возникает сразу после сокращения УЛП, нормальные значения — 40–50 см/с; *systolic reflection waves* — систолические волны отражения, обычно низкоскоростные, диагностируются при замедленном сердечном ритме, их функциональная значимость не ясна, несмотря на то, что амплитуда этих волн связана с сокращением ушка ЛП [12].

Различают три типа скоростных потоков в УЛП [40]:

- 1-й тип — регулярный двухфазный поток, встречается при синусовом ритме;
- 2-й тип — скоростной поток в УЛП, имеет пилообразную форму, присутствует при фибрилляции предсердий;
- 3-й тип — отсутствует эффективное опорожнение в ушке ЛП, что типично для фибрилляции предсердий и ассоциируется с высоким риском эффекта спонтанного контрастирования и наличия тромба [40, 44].

У пациентов без кардиальной патологии в УЛП скоростные показатели по импульсному доплеру варьируют от 50 ± 6 до 83 ± 25 см/с [14]. Скоростные показатели

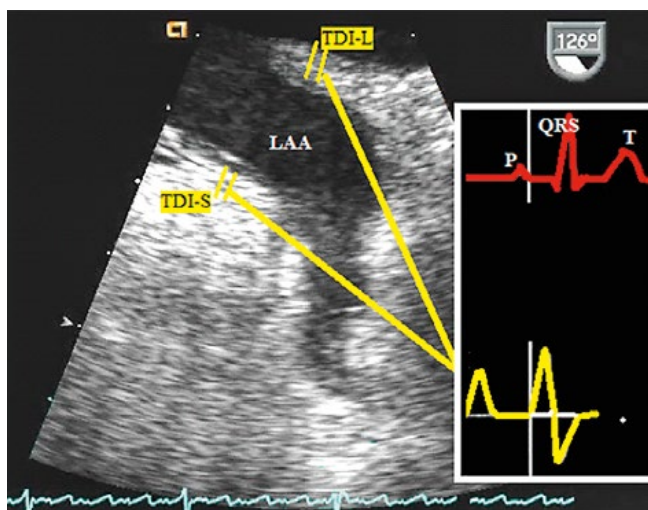


Рисунок 7. Тканевое доплеровское исследование ушка левого предсердия. Импульсный режим. Чреспищеводная эхокардиография. Схема [Abdelmoneim S., 2014; 7]. Примечание: для оценки показателей тканевого доплера выбирают базальный сегмент TDI L левого бокового края УЛП и базально-медиальный сегмент TDI S ближе к митральному клапану [7, 29].

ниже 40 см/с и наличие эффекта спонтанного контрастирования являются фактором риска инсульта. При выявлении этих данных требуется тщательная оценка полости ушка ЛП в случае проведения кардиоверсии или оперативного вмешательства с изоляцией УЛП. Скоростные показатели ниже 20 см/с ассоциированы с наличием тромба в УЛП и являются источником тромбоэмболических событий [6, 8, 14].

Наряду с импульсным доплеровским исследованием используют цветное картирование полости УЛП. Отсутствие цветового потока в дистальной части или в боковом отделе УЛП указывает на наличие тромба в нем [14].

В одном исследовании [14] показано, что отношение пика раннего диастолического наполнения трансмитрального потока к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу при тканевом доплере E/Em, и сама скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу Em ассоциируются с тромбозом ушка ЛП у пациентов с неклапанной ФП [14]. Doukki R. [18] подтверждает данные Beigel R. [14], отмечая, что оценка диастолической функции ЛЖ играет немаловажную роль в выявлении больных с низким риском развития тромба в УЛП, что может улучшить профилактику инсульта у пациентов с ФП неклапанной этиологии [18].

Если спектральный доплер косвенно определяет функцию ушка левого предсердия, то *тканевое доплеровское исследование* обеспечивает непосредственно оценку сократимости УЛП, что является немаловажным в комплексном подходе в определении рисков тромбообразования [12].

Профиль кривой движения стенки УЛП при синусовом ритме является трехфазным (рис. 7). Первые два пика отражают процесс сокращения УЛП. Первый из них Em — раннесистолическая предсердная пиковая скорость, располагается перед зубцом Р на ЭКГ, второй Am — позд-

не-систолическая пиковая скорость высокой амплитуды, располагается после зубца Р на ЭКГ. Третий пик Sm — позднесистолическая пиковая скорость, отражает ослабление УЛП [7, 12].

Данные пиковые скорости, измеряемые с помощью тканевого доплера, коррелируют с наличием тромбоза УЛП, наличием эффекта спонтанного контрастирования и с тромбоэмболическим событием в анамнезе [12].

Используя данные тканевого доплера, ученые из Турции [46] обследовали пациентов (N = 63) с обструктивным апноэ сна (ОАС) при синусовом ритме. Сама по себе данная патология является независимым фактором риска кардиоэмболических событий. Автор выявил низкие скорости тканевого доплера в ушке ЛП у пациентов с тяжелым течением ОАС при сравнении этих показателей в контрольной группе. Также ученый показал, что позднесистолическая предсердная скорость тканевого доплера в импульсном режиме Am менее 13 см/с сильно коррелирует с наличием эффекта спонтанного контрастирования, а если она менее 11 см/с, то с тромбом, что повышает риск кардиоэмболических событий [46].

С помощью *Speckle Tracking* — эхокардиографии при чреспищеводном доступе можно оценить параметры механической активности ушка ЛП. Так, для измерения выбирают те же сегменты, что и при тканевом доплеровском исследовании, а именно базальный сегмент левого бокового края УЛП и базально-медиальный сегмент ближе к митральному клапану [29]. Kurzawski J. отмечает низкую скорость деформации, особенно в области базального сегмента левого бокового края УЛП при наличии тромба в УЛП у пациентов с фибрилляцией предсердий ($-1,4$ — $-1,1$; $p = 0,016$) по сравнению с данным показателем в группе больных с ФП без тромба ($-2,1$ — $-1,4$; $p = 0,016$) [29]. Эти данные подтверждает Abdelmoneim S. [7].

В другом исследовании [28] ученые обследовали 36 пациентов с наличием тромба в УЛП и 51 больных без патологии в УЛП как контрольную группу. В обеих группах формы фибрилляции предсердий были схожими. При тромбозе УЛП частота встречаемости ИБС была выше по сравнению с контрольной группой. В ходе данного исследования были выявлены предикторы наличия тромбоза в УЛП:

- ФВ ЛЖ < 40 %;
- диаметр ЛП, проиндексированный к площади поверхности тела > 23 мм/м²;
- продольная позитивная систолическая деформация миокарда предсердий < 10,6 %;
- левопредсердная раннедиастолическая продольная скорость деформации > $-0,6$ 1/с;
- левопредсердная систолическая продольная скорость деформации < 0,6 1/с [28].

Таким образом, с помощью ЧП ЭхоКГ можно определить наиболее точные маркеры высокого риска тромбоэмболических осложнений — максимальная скорость опорожнения УЛП менее 20–25 см/с, ЭСК 3–4-й степени, а также наличие внутрисердечных тромбов, включая локализацию в ушке ЛП [2, 3, 8, 13].

Необходимо отметить, что при проведении чреспищеводного исследования возможны диагностические ошибки выявления тромбов в УПП:

- разветвление ушка ЛП на два и более отрога;
- иногда само ушко ЛП можно принять за тромб в тех случаях, когда в полости перикарда накапливается выпот, омывающий левое ушко [6, 26].

При получении сомнительных результатов ЧП ЭхоКГ в качестве альтернативы может использоваться *трехмерная эхокардиография* либо мультиспиральная компьютерная томография [3, 24].

Ниже перечислены преимущества 3D-эхокардиографии по сравнению с двухмерным исследованием в оценке УПП, а именно она [14]:

- актуальна для идентификации тромбоза и других внутрисердечных структур в ушке ЛП (например, гребешковые мышцы) [33];
- имеет более высокое разрешение, что помогает оценить подвижность тромба и четко определить его границы;
- имеет более четкое изображение изменений в структуре тромба (кальцификация, дегенерация или лизис);
- представляет более точное измерение диаметра тромба;
- расчет объема УПП и его фракции выброса возможны только при использовании трехмерной ЭхоКГ;
- дает дополнительную информацию о типе и расположении внутрисердечных образований, их пространственной взаимосвязи с окружающими структурами;
- дает адекватную визуализацию всей полости ушка ЛП;
- дает точное измерение площади ушка ЛП;
- дает более точную оценку размера, места и причины образования тромба;
- дает информацию не только о площади УПП, но и об окружающих структурах сердца (митральный клапан, верхняя легочная вена);
- и расчет объема УПП и его фракции выброса возможны только при использовании трехмерной ЭхоКГ [14].

Vieira M. [45] подтверждает данные Beigel R. [14] и отмечает, что трехмерная ЭхоКГ имеет явные преимущества в анатомическом анализе ушка ЛП, что позволяет визуализировать сердечные структуры в трех проекциях (в верхне-нижнем и средне-боковом направлении и по глубине). При этом непосредственно зона интереса представляется вниманию клиницисту или хирургу [45].

В одном из исследований [35] авторы рекомендуют проведение трехмерной ЭхоКГ для окончательной верификации тромба в ушке ЛП даже при наличии синусового ритма и адекватной антикоагулянтной терапии [35].

Рассмотрим *клинические случаи выявления тромбоза ушка ЛП* с помощью различных эхокардиографических методик.

В первом случае в Институт сердца в Техасе [36] обратилась пациентка 75 лет с фибрилляцией предсердий. Перед выполнением электрической кардиоверсии была сделана чреспищеводная эхокардиография. Тромб в ушке ЛП не визуализировался, но присутствовала мембрана, проходящая

через устье ушка ЛП. К этой мембране было прикреплено подвижное гиперэхогенное образование, похожее на тромб. Используя цветное картирование, его поток был направлен через мембрану, что по-видимому, как считают врачи [36], объясняется разрывом этой мембраны. Несмотря на это предположение, кардиоверсию решили отменить. Ученый отмечает, что мембрана в ушке ЛП, хотя и редкая находка при ЧП ЭхоКГ, но она может стать источником эмболии при ее разрыве, что явится причиной развития инсульта [36].

Ученые из Греции [26] сообщают о выявлении перикардального выпота именно в области ушка ЛП, который можно принять за тромб или мембрану в УПП. Во избежание ложной диагностики авторы применили контрастную чреспищеводную ЭхоКГ. Эта методика позволяет точно диагностировать данную патологию, очертить полностью анатомические структуры ушка ЛП и исключить наличие мембраны или тромба в нем [26].

Другие ученые [38] представляют, как в ходе обследования одного пациента изменилась тактика лечения. Перед проведением плановой радиочастотной абляции у пациента с фибрилляцией предсердий была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, на которой обнаружили подвижное образование в ушке ЛП. Для более детальной его оценки дополнительно использовали возможности трехмерной ЭхоКГ. Авторы предположили наличие тромба и отменили хирургическое вмешательство. Пациенту назначили адекватную антикоагулянтную терапию [38].

Еще в одной научной работе [25] описан случай обнаружения тромба в ушке ЛП интраоперационно. Пациентке 77 лет с фибрилляцией предсердий с ФК СН III по NYHA при поступлении в клинику выполнили трансторакальную ЭхоКГ. Были выявлены дилатация полости левого предсердия, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ с ФВ ЛЖ = 38 %, умеренно выраженные митральная и трикуспидальная регургитации. Трансторакально тромбы на момент исследования не визуализировались. По данным коронарографии было выявлено трехсосудистое стенозирование основных коронарных артерий с преимущественным поражением проксимальной трети передней межжелудочковой ветви. Пациентку подготовили в плановом порядке к аортокоронарному шунтированию. Интраоперационно перед проведением основного этапа операции была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, которая выявила тромб размером $1,3 \times 1,8$ см в ушке ЛП. Тактика хирургической коррекции изменилась, и первым этапом кардиохирурги удалили данный тромб, а после провели аортокоронарное шунтирование. Пациентку перевели в общую палату на третий день после проведенного оперативного вмешательства без каких-либо неврологических осложнений. Ученый [25] заключает, что применение интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ, которая позволяет диагностировать тромбы в ушке ЛП, даже если они не визуализируются трансторакальным доступом, может предупредить кардиоэмболические события [25].

Таким образом, эхокардиографические методы исследования в выявлении тромба в ушке левого предсердия помогают клиницисту предупредить развитие кардиоэмболических событий у пациентов с различной патологией, что

положительно влияет на прогноз заболевания и качество жизни данной категории больных. Дальнейшие исследования в оценке наличия тромбов в ушке ЛП с помощью различных методов эхокардиографии позволят врачу использовать их в клинической практике для своевременного выявления данной патологии и определения оптимальной тактики лечения.

Список литературы

- Алехин М. Н. Чреспищеводная эхокардиография. — 2014.
- Голухова Е. З., Громова О. И., Аракелян М. Г. с соавт. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца // Креативная кардиология — 2017. — № 11 (3) — С. 262–272.
- Икоркин М. Р., Жаринов О. И., Левчук Н. П. с соавт., О. Б. Диагностические возможности чреспищеводной эхокардиографии у больных с фибрилляцией предсердий // <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/43966>.
- Корнелюк И. В., Рабцевич В. А., Корнелюк О. М. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у больных с персистирующей фибрилляцией предсердия // Анналы аритмологии. — 2014. — № 11 — С. 170–176.
- Сычев О. С., Бородай А. А. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердия неклапанного происхождения // Украинский кардиологический журнал — 2013 — № 6 — С. 53–58.
- Флакскампф Ф., Сандриков В. А. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике // М., 2013.
- Abdelmoneim S., Mulvagh S. Techniques to improve left atrial appendage imaging // *Journal of atrial fibrillation* — 2014 — Vol. 7 — p. 85–94.
- Agmon Y., Khandheria B., Gentile F. et al. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage // *J Am Coll Cardiol* — 1999 — Vol. 34 — p. 1867–1877.
- Alessandri N., Mariani S., Ciccaglioni A. et al. Thrombus formation in the left atrial appendage in the course of atrial fibrillation // *Eur Rev Med Pharmacol Sci* — 2003 — Vol. 7 — p. 65–73.
- Bajwa A., Hyder S., Aziz S. Echocardiographic predictors of left atrial thrombus formation in patients with severe rheumatic mitral stenosis // *Pak Heart J* — 2016 — Vol. 49 — p. 117–120.
- Bajwa A., Hyder S., Aziz S. The factors causing left atrial appendage clot formation in patients with severe rheumatic mitral stenosis // *Heart Res Open J* — 2016 — Vol. 3 — p. 1–5.
- Bansal M., Kasliwal R. Echocardiography for left atrial appendage structure and function // *Indian Heart Journal* — 2012 — Vol. 64 — p. 469–475.
- Baran J., Zaborska B., Piotrowski R. et al. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ACTIONICE II study // *Clinical Cardiology* — 2017 — Vol. 40 — p. 450–454.
- Beigel R., Wunderlich N., Ho S. et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation // *J Am Coll Cardiol Img* — 2014 — Vol. 7 — p. 1251–1265.
- Bezzin H., Esen G. Multimodality imaging of a left atrial appendage thrombus // *Am. Herz. Munich* — 2014 — Vol. 39 — p. 354–355.
- Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: a case report // *J Radiol Sci* — 2012 — Vol. 37 — p. 73–77.
- Craig T., Wann S., Sacco R. et al. 2014 AHA/ACC/HRC Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *J Am Coll Cardiol* — 2014 — Vol. 64 — p. 2246–2280.
- Doukki R., Sayan E., Patel M. et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study // *J of Am Soc of Echo* — 2016 — Vol. 29 — p. 545–553.
- Ito T., Suwa M., Nakamura T. et al. Quantification of left atrial appendage spontaneous echo contrast in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation // *J Cardiol* — 2001 — Vol. 37 — p. 325–333.
- Hashimoto G., Suzuki M., Ikeda N. et al. Assessment of the size and function of left atrial appendage is useful for detection of cardiogenic embolization in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *CSI Congress* — 2015 — p. E12.
- Hong S., Choi J., Kim K. Free floating left atrial thrombus disappearing during echocardiography // *J Cardiovasc ultrasound* — 2013 — Vol. 21 — p. 152–153.
- Hur J., Hong Y., Lee H. et al. Technological improvements in cardiac thrombus diagnosis // *CVIA* — 2017 — Vol. 1 — p. 166–176.
- Iwama M., Kawasaki M., Tanaka R. et al. Left atrial appendage emptying fraction assessed by a feature-tracking echocardiographic method is a determinant of thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J of Cardiology* — 2012 — Vol. 59 — p. 329–336.
- Ghoshhajra B., Battle J., Healley T. et al. Left atrial appendage mixing artifact vs. thrombus // *Cardiovasc Im* — 2008 — p. 1.
- Jun J., Lee M., Choi E. et al. Accidental left atrial appendage thrombus detected by intraoperative transesophageal echocardiography during coronary artery bypass graft // *Anesth Pain Med* — 2016 — Vol. 11 — p. 389–392.
- Kamperidis V., Michou E., Kouskouras K. et al. Left atrial appendage pericardial fluid: contrast-enhanced transesophageal echocardiography makes it visible // *Hippokratia* — 2016 — Vol. 20 — p. 235–237.
- Kaymaz C., Ozdemir N., Kirma C. et al. Location, size and morphological characteristics of left atrial thrombi as assessed by echocardiography in patients with rheumatic mitral valve disease // *Eur J Echocardiography* — 2001 — Vol. 2 — p. 270–276.
- Kupczynska K., Michalski B., Miscoewicz D. et al. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation // *Anatol J Cardiol* — 2017 — Vol. 18 — p. 15–22.
- Kurawski J., Janion-Sadowska A., Sadowski M. Left atrial appendage function assessment and thrombus identification // *IJC Heart and Vasculture* — 2017 — Vol. 14 — p. 33–40.
- Lal S., Pemberton J. Large left atrial appendage thrombus in sinus rhythm diagnosed with transthoracic echocardiogram // *Abstracts* — 2017 — p. S29.
- Lowe B., Kusunose K., Motoki H. et al. Prognostic significance of left atrial appendage “sludge” in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor // *J of Am Soc of Echo* — 2014 — Vol. 27 — p. 1176–1183.
- Mahla H., Bhat P., Bhairappa S. et al. Ring-shaped thrombus in left atrial appendage: a contraindication for valvotomy // *BMJ Case Rep* — 2013 — p. 1–3.
- Marek D., Vindis D., Kocianova E. G. Real-time Three-dimensional transesophageal echocardiography is more specific than 2-dimensional TEE in the assessment of left atrial appendage thrombosis // *BioMed Pap Med* — 2013 — Vol. 157 — p. 22–26.
- Mathuria N. Role of TEE before atrial fibrillation ablation: is less really more? // *Heart Rhythm* — 2016 — Vol. 13 — p. 20.
- Matyal R., Mahmood F., Chaudhry H. et al. Left atrial appendage thrombus and Real-time 3-dimensional Transesophageal Echocardiography // *J Cardiothorac Vasc Anesth* — 2010 — Vol. 24 — p. 977–979.
- Muppidi R., Nair S., Duggal S. et al. Ruptured membrane of the left atrial appendage // *Texas Heart Institute Journal* — 2016 — Vol. 43 — p. 98–99.
- Nagre S. Mobile left atrial mass-clot or left atrial myxoma // *J Med Oncol Ther* — 2016 — Vol. 1 — p. 94–96.
- Natarajan A., Tan S., Patel H. et al. Mass in the left atrial appendage: a therapeutic dilemma // *Canadian Journal of cardiology* — 2013 — Vol. 29 — p. 1329 e13–1329 e15.
- Omran H., Jung W., Rabahieh R. et al. Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transesophageal echocardiography // *Heart J* — 1999 — Vol. 81 — p. 192–198.
- Regazzoli D., Ancona F., Trevisi N. et al. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target // *BioMed Research International* — 2015 — Vol. — p. 1–13.
- Ruiz-Arango A., Landolfo C. A novel approach to the diagnosis of left atrial appendage thrombus using contrast echocardiography and power Doppler imaging // *Eur J Echocardiogr* — 2008 — Vol. 9 — p. 329–333.
- Saric M., Armour A., Amaout S. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism // *J Am Soc Echocardiogr* — 2016 — Vol. 29 — p. 1–42.
- Siliste R., Orlov C., Ianula R. et al. Left atrial masses in an elderly patient with permanent atrial fibrillation — Romanian Journal of Cardiology — 2015 — Vol. 25 — p. 458–459.
- Tanasa I., Arthirii R., Popa R. et al. Echocardiography for assessment of left atrial stasis and thrombosis — three cases report // *Arch Clin Cases* — 2015 — Vol. 2 — p. 86–90.

45. Vieira M., Tavares G., Cury A. et al. Left atrial appendage: Real-time Three-dimensional Transthoracic Echocardiographic Image // *Arg Brasil Cardiol* — 2007 — Vol. 88 — p. e92-e95.
46. Vural M., Cetin S., Gunduz H. et al. Assessment of left atrial appendage function during sinus rhythm in patients with obstructive sleep apnea // *Anatol J Cardiol* — 2016 — Vol. 16 — p. 34–41.

References

1. Abdelmoneim S., Mulvagh S. Techniques to improve left atrial appendage imaging // *Journal of atrial fibrillation* — 2014 — Vol. 7 — p. 85–94.
2. Agmon Y., Khandheria B., Gentile F. et al. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage // *J Am Coll Cardiol* — 1999 — Vol. 34 — p. 1867–1877.
3. Alekhin M. Transesophageal echocardiography — 2014 (in Russian).
4. Alessandri N., Mariani S., Ciccaglioni A. et al. Thrombus formation in the left atrial appendage in the course of atrial fibrillation // *Eur Rev Med Pharmacol Sci* — 2003 — Vol. 7 — p. 65–73.
5. Bajwa A., Hyder S., Aziz S. Echocardiographic predictors of left atrial thrombus formation in patients with severe rheumatic mitral stenosis // *Pak Heart J* — 2016 — Vol. 49 — p. 117–120.
6. Bajwa A., Hyder S., Aziz S. The factors causing left atrial appendage clot formation in patients with severe rheumatic mitral stenosis // *Heart Res Open J* — 2016 — Vol. 3 — p. 1–5.
7. Bansal M., Kasliwal R. Echocardiography for left atrial appendage structure and function // *Indian Heart Journal* — 2012 — Vol. 64 — p. 469–475.
8. Baran J., Zaborska B., Piotrowski R. et al. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ActionICE II study // *Clinical Cardiology* — 2017 — Vol. 40 — p. 450–454.
9. Beigel R., Wunderlich N., Ho S. et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation // *J Am Coll Cardiol Img* — 2014 — Vol. 7 — p. 1251–1265.
10. Bezgin H., Esen G. Multimodality imaging of a left atrial appendage thrombus // *Am. Herz. Munich* — 2014 — Vol. 39 — p. 354–355.
11. Chang T., Hsu H., Huang G. Severe complications of left atrial appendage thrombi: a case report // *J Radiol Sci* — 2012 — Vol. 37 — p. 73–77.
12. Craig T., Wann S., Sacco R. et al. 2014 AHA/ACC/HRC Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *J Am Coll Cardiol* — 2014 — Vol. 64 — p. 2246–2280.
13. Doukki R., Sayan E., Patel M. et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study // *J of Am Soc of Echo* — 2016 — Vol. 29 — p. 545–553.
14. Flachskampf A., Sandrikov V. *Practic echocardiography. Handbook of echocardiography* — 2013 (in Russian).
15. Golukhova E., Gromova O., Arakelyan M. et al. Predictors of left atrial appendage thrombosis and thromboembolic complications in patients with nonvalvular atrial fibrillation without arterial heart disease // *Kreativnaya kardiologiya* — 2017 — Vol. 11 — P. 262–272 (in Russian).
16. Hashimoto G., Suzuki M., Ikeda N. et al. Assessment of the size and function of left atrial appendage is useful for detection of cardiogenic embolization in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *CSI Congress* — 2015 — p. E 12.
17. Hong S., Choi J., Kim K. Free floating left atrial thrombus disappearing during echocardiography // *J Cardiovasc ultrasound* — 2013 — Vol. 21 — p. 152–153.
18. Hur J., Hong Y., Lee H. et al. Technological improvements in cardiac thrombus diagnosis // *CVIA* — 2017 — Vol. 1 — p. 166–176.
19. Ikorkin M., Garinov O., Levchuk N. et al. Diagnostic capabilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation // <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/43966/> (in Russian).
20. Ito T., Suwa M., Nakamura T. et al. Quantification of left atrial appendage spontaneous echo contrast in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation // *J Cardiol* — 2001 — Vol. 37 — p. 325–333.
21. Iwama M., Kawasaki M., Tanaka R. et al. Left atrial appendage emptying fraction assessed by a feature-tracking echocardiographic method is a determinant of thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J of Cardiology* — 2012 — Vol. 59 — p. 329–336.
22. Ghoshhajra B., Battie J., Healley T. et al. Left atrial appendage mixing artifact vs. thrombus // *Cardiovasc Im* — 2008 — p. 1.
23. Jun J., Lee M., Choi E. et al. Accidental left atrial appendage thrombus detected by intraoperative transesophageal echocardiography during coronary artery bypass graft // *Anesth Pain Med* — 2016 — Vol. 11 — p. 389–392.
24. Kamperidis V., Michou E., Kouskouras K. et al. Left atrial appendage pericardial fluid: contrast-enhanced transesophageal echocardiography makes it visible // *Hippokratia* — 2016 — Vol. 20 — p. 235–237.
25. Karnaliuk I., Rabtsevich V., Karnaliuk A. Echocardiography predictors of the left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation // *Annals of arrhythmology* — 2014 — Vol. 11 — p. 170–176 (in Russian).
26. Kaymaz C., Ozdemir N., Kirma C. et al. Location, size and morphological characteristics of left atrial thrombi as assessed by echocardiography in patients with rheumatic mitral valve disease // *Eur J Echocardiography* — 2001 — Vol. 2 — p. 270–276.
27. Kupczynska K., Michalski B., Miscoewicz D. et al. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation // *Anatol J Cardiol* — 2017 — Vol. 18 — p. 15–22.
28. Kurzawski J., Janion-Sadowska A., Sadowski M. Left atrial appendage function assessment and thrombus identification // *IJC Heart and Vasculture* — 2017 — Vol. 14 — p. 33–40.
29. Lal S., Pemberton J. Large left atrial appendage thrombus in sinus rhythm diagnosed with transthoracic echocardiogram // *Abstracts* — 2017 — p. S29.
30. Lowe B., Kusunose K., Motoki H. et al. Prognostic significance of left atrial appendage "sludge" in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor // *J of Am Soc of Echo* — 2014 — Vol. 27 — p. 1176–1183.
31. Mahla H., Bhat P., Bhairappa S. et al. Ring-shaped thrombus in left atrial appendage: a contraindication for valvotomy // *BMJ Case Rep* — 2013 — p. 1–3.
32. Marek D., Vindis D., Kocianova E. G. Real-time Three-dimensional transesophageal echocardiography is more specific than 2-dimensional TEE in the assessment of left atrial appendage thrombosis // *BioMed Pap Med* — 2013 — Vol. 157 — p. 22–26.
33. Mathuria N. Role of TEE before atrial fibrillation ablation: is less really more? // *Heart Rhythm* — 2016 — Vol. 13 — p. 20.
34. Matyal R., Mahmood F., Chaudhry H. et al. Left atrial appendage thrombus and Real-time 3-dimensional Transesophageal Echocardiography // *J CardioThorac Vasc Anesth* — 2010 — Vol. 24 — p. 977–979.
35. Muppidi R., Nair S., Duggal S. et al. Ruptured membrane of the left atrial appendage // *Texas Heart Institute Journal* — 2016 — Vol. 43 — p. 98–99.
36. Nagre S. Mobile left atrial mass-clot or left atrial myxoma // *J Med Oncol Ther* — 2016 — Vol. 1 — p. 94–96.
37. Natarajan A., Tan S., Patel H. et al. Mass in the left atrial appendage: a therapeutic dilemma // *Canadian Journal of cardiology* — 2013 — Vol. 29 — p. 1329 e13–1329e15.
38. Omran H., Jung W., Rabahieh R. et al. Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transesophageal echocardiography // *Heart J* — 1999 — Vol. 81 — p. 192–198.
39. Regazzoli D., Ancona F., Trevisi N. et al. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target // *BioMed Research International* — 2015 — Vol. — p. 1–13.
40. Ruiz-Arango A., Landolfo C. A novel approach to the diagnosis of left atrial appendage thrombus using contrast echocardiography and power Doppler imaging // *Eur J Echocardiogr* — 2008 — Vol. 9 — p. 329–333.
41. Saric M., Armour A., Arnaout S. et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism // *J Am Soc Echocardiogr* — 2016 — Vol. 29 — p. 1–42.
42. Siliste R., Orlov C., Ianula R. et al. Left atrial masses in an elderly patient with permanent atrial fibrillation — Romanian Journal of Cardiology — 2015 — Vol. 25 — p. 458–459.
43. Sychev O., Borodai A. Echocardiographic predictors of dysfunction of left atrial appendage in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Ukraine Cardiology Journal* — 2013 — Vol. 6 — p. 53–58 (in Russian).
44. Tanasa I., Arthirii R., Popa R. et al. Echocardiography for assessment of left atrial stasis and thrombosis — three cases report // *Arch Clin Cases* — 2015 — Vol. 2 — p. 86–90.
45. Vieira M., Tavares G., Cury A. et al. Left atrial appendage: Real-time Three-dimensional Transthoracic Echocardiographic Image // *Arg Brasil Cardiol* — 2007 — Vol. 88 — p. e92-e95.
46. Vural M., Cetin S., Gunduz H. et al. Assessment of left atrial appendage function during sinus rhythm in patients with obstructive sleep apnea // *Anatol J Cardiol* — 2016 — Vol. 16 — p. 34–41.



Структурные изменения в миокарде крыс при экспериментальном гипотиреозе

В. С. Боташева, д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии¹

Н. И. Самойлова, врач-патологоанатом², аспирант кафедры патологической анатомии¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи № 1», г. Буденновск

Structural changes in myocardium of rats with experimental hypothyroidism

V. S. Botasheva, N. I. Samoylova

Stavropol State Medical University, Stavropol; Regional Center for Specialized Medical Care No 1, Budennovsk; Russia

Резюме

Цель исследования: изучение структурных изменений в миокарде при экспериментальной модели гипотиреоза. Материалы и методы. Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель гипотиреоза на 66 белых крысах-самцах путем операции тиреоидэктомии. Продолжительность опыта — 45 суток. В послеоперационном периоде крыс выводили из эксперимента через 5, 7, 21, 28, 35 и 45 суток. В качестве контроля использовали 22 крысы, которым тиреоидэктомия не проводилась. Для гистологического исследования брали кусочки миокарда, фиксировали в 10-процентном забуференном формалине, готовили гистологические срезы по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Маллори, толуидиновым синим, электрокраской на фибрин, проводили ШИК-реакцию. Иммунологическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием маркеров десмина, миогенина и саркомерного актина. Результаты. При микроскопическом исследовании миокарда наблюдаются гемодинамические нарушения: полнокровие сосудов, эритроцитоз, эритро- и лейкодиapedez, а также интерстициальный отек. Отмечаются дистрофические изменения кардиомиоцитов, контрактурные нарушения миофибрилл, очаговые лимфоцитарные инфильтраты, участки плазмолитиза и фрагментации волокон. В строме миокарда наблюдается слизистый отек с образованием полостей. При иммуногистохимическом исследовании выявлено снижение позитивной экспрессии десмина с 3 до 1 балла, снижение экспрессии миогенина с 3 до 1 балла, снижение экспрессии саркомерного актина с 3 до 1 балла. К концу эксперимента на 45-е сутки на фоне слабопозитивной экспрессии указанных маркеров появляются участки негативной экспрессии. Заключение. При моделировании гипотиреоза у лабораторных животных развиваются выраженные структурные изменения, которые характеризуются сосудистыми нарушениями, диффузным отеком стромы, дистрофическими и деструктивными изменениями кардиомиоцитов по типу миоцитолитиза, колликативного некроза, фрагментацией волокон, образованием очаговых лимфоцитарных инфильтратов и склеротическими процессами к концу эксперимента. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается снижение экспрессии десмина, саркомерного актина и миогенина.

Ключевые слова: гипотиреоз, миокард, кардиомиоциты, дистрофия, плазмолитиз, десмин, миогенин, саркомерный актин.

Summary

The purpose of the study. The study of structural changes in the myocardium in experimental model of hypothyroidism. Materials and methods. The work was performed on experimental data. Experimental model of hypothyroidism in 66 white male rats by means of an operation of thyroidectomy. Duration of experience 45 days. In the postoperative period, rats were removed from the experiment after 5, 7, 21, 28, 35 and 45 days. The control group consisted of 22 rats thyroidectomy was carried out. For histological examination took pieces of myocardium were fixed in 10 per cent buffered formalin, prepared for histological sections via standard methods. The sections were stained with hematoxylin and eosin, pikrofuksin by van Gieson, Mallory, by toluidine blue, elective painting on fibrin, spent the pas reaction. Immunological study was conducted peroxidase-antiperoxidase method using markers desmin, myogenin and sarcomere actin. Results. Microscopic examination of the myocardium are observed hemodynamic disorders: hyperemia of the vessels, eritrociti, erythro- and leukodepleted, and interstitial edema. Marked degenerative changes of cardiomyocytes breach of contracture of myofibrils, focal lymphocytic infiltrates, areas of plasmolysis and fragmentation of fibers. In the stroma of the myocardium is observed mucous swelling with the formation of cavities. Immunohistochemical study showed a reduction in positive expression of desmin from 3 points to 1 points, the decrease in the expression myogenin with a 3 to 1 score, decrease of expression of sarcomere actin from 3 to 1 points. By the end of the experiment at the 45 th day on the background subpositions the expression of these markers there are areas of negative expression. Conclusion. In the simulation of hypothyroidism in laboratory animals develop pronounced structural changes, which are characterized by vascular disorders, diffuse edema of the stroma, dystrophic and destructive changes of cardiomyocytes according to the type of miotsitolizom, colliquation necrosis, fragmentation of the fibers, formation of focal lymphocytic infiltrates and sclerotic processes by the end of the experiment. Immunohistochemical study observed a decrease in the expression of desmin, sarcomere actin and myogenin.

Key words: hypothyroidism, myocardium, cardiomyocytes, degeneration, plasmolysis, desmin, myogenin, actin sarcomeres.

Введение

Заболевания щитовидной железы по суммарной частоте встречаемости в популяции занимают первое место среди эндокринной патологии, что обстановки, у связано с ухудшением экологической величиением частоты аутоиммунных заболеваний, недостаточным потреблением йода и, несомненно, с улучшением диагности-

ки [1]. Под гипотиреозом понимают клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы, поэтому клиническая проблема крайне актуальна для врачей различных специальностей. Гипо-

тиреоз классифицируют по уровню поражения системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа — ткани-мишени, по этиопатогенезу, по выраженности клинических проявлений заболевания. Отдельно выделяют врожденные формы гипотиреоза. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза

в популяции составляет 0,2–2,0 %, субклинического — до 10 % у женщин и до 3 % у мужчин; наибольшей частоты гипотиреоз достигает среди женщин старшей возрастной группы, где показатель распространенности достигает 12 % [2, 3, 4].

При дефиците тиреоидных гормонов, которые абсолютно необходимы для нормального функционирования практически каждой клетки, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем [5]. Изменения сердечно-сосудистой системы постоянны. Это связано с тем, что эти гормоны оказывают прямое действие на функцию сердца, а при снижении их содержания в сыворотке крови фиксируют брадикардию, ослабление сократительной способности миокарда. Сонливость, отеки, снижение сердечной деятельности позволяют предположить у таких больных сердечную недостаточность, но терапия сердечными гликозидами малоэффективна [6, 7, 8]. Основанием для выполнения данной работы явилась проблема недостаточного изучения структурных изменений в миокарде при гипотиреозе.

Цель исследования: изучение структурных изменений в миокарде при экспериментальной модели гипотиреоза.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Проведено экспериментальное исследование на белых крысах-самцах линии Вистар. Все крысы половозрелые, весом 250–300 г. Для опыта отбирали здоровых крыс. Крысы содержались в оптимальных условиях. Получена экспериментальная модель гипотиреоза. Проведена операция тиреоидэктомия 66 крысам под общим обезболиванием. Продолжительность опыта составила 45 суток. Лабораторных животных выводили из эксперимента путем декапитации на 5-е, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е и 45-е сутки. В качестве контроля использовали 22 крысы, которым тиреоидэктомия не проводилась, а содержались в оди-



Рисунок 1. Интерстициальный отек, истончение и атрофия мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

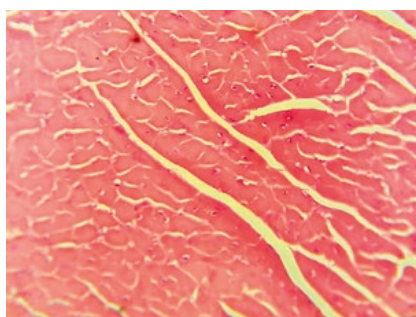


Рисунок 2. Мелкокапельная гидропическая дистрофия кардиомиоцитов (седьмые сутки эксперимента). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

наковых условиях с подопытными крысами. При проведении эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных в соответствии со стандартами этического комитета.

Для гистологического исследования брали кусочки миокарда из передней, задней и боковой стенок левого желудочка, а также из межжелудочковой перегородки и правого желудочка. Кусочки фиксировали в 10-процентном растворе забуференного формалина в течение 10 суток, затем промывали в проточной воде, проводили через спирты нарастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, ГОФП (по Лилли), элективной окраской на фибрин (MSB по Lendrum, 1962), проводили ШИК-реакцию по методу А. Л. Шабадша.

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-

антипероксидазным методом по стандартным диагностическим протоколам. Использовали маркеры десмин, миогенин, саркомерный актин (SA). Микрофотосъемку гистологических микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование проводили цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением Images Score M. Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с помощью программ Microsoft Office Excel 2007. Проверка статистических гипотез осуществлялась по t-критерию Стьюдента. При оценке статистических гипотез принимались следующие уровни значимости: $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Результаты

У лабораторных животных после операции тиреоидэктомии происходит увеличение размеров сердца: к концу эксперимента на 45-е сутки длина сердца увеличивается до $1,80 \pm 0,02$ см (контрольная группа — $1,30 \pm 0,02$ см), ширина составляет $1,60 \pm 0,03$ см (контрольная группа — $0,80 \pm 0,03$ см), толщина $1,20 \pm 0,04$ см (контрольная группа — $0,70 \pm 0,03$ см). Вес сердца увеличивается до $1065 \pm 0,02$ мг по сравнению с контрольной группой — $600 \pm 0,03$ мг. В эпикарде появляются многочисленные мелкоточечные кровоизлияния, к концу эксперимента эпикард становится тусклым, гиперемированным.

При микроскопическом исследовании развиваются гемодинамические нарушения (полнокровие сосудов, патологическая дилатация венул, эритростызы, эритро- и лейкодиapedез, интерстициальный отек, дистрофические изменения кардиомиоцитов, контрактурные нарушения миофибрилл, очаговые лимфоцитарные инфильтраты, плазмолиз, фрагментация волокон, отложение фибрина в кардиомиоцитах, скопление слизеподобной отечной жидкости в строме миокарда с образованием полостей, истончение и атрофия мышечных волокон (рис. 1).

Первые признаки гипотиреоза в виде интерстициального отека

и гемодинамических нарушений выявлены в миокарде на пятые сутки. Структурные изменения в миокарде в виде зернистой и мелкокапельной гидропической дистрофии, а также стертости поперечной исчерченности обнаружены на седьмые сутки (рис. 2).

Тяжелые деструктивные изменения миокарда в виде плазмолиза и фрагментации волокон развиваются на 21-е сутки (рис. 3).

В основном веществе соединительной ткани наблюдаются процессы дезорганизации, которые нарастают по мере усиления отека, и к 28-м суткам развивается глубокая необратимая дезорганизация с накоплением гликозаминогликанов и положительной ШИК-реакцией. Одним из признаков повреждения миокарда является отложение фибрина в миокарде, небольшие скопления молодого фибрина обнаружены в кардиомиоцитах уже на седьмые сутки. На 21-е сутки обнаружены скопления зрелого фибрина в кардиомиоцитах. К 35-м суткам эксперимента определяются множественные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов в строме (рис. 4).

Большинство вен и артерий с запуселыми просветами. На 45-е сутки гемодинамические нарушения сохраняются, дисциркуляторные изменения обнаружены во всех сосудах, в том числе и в микроциркуляторном русле; усиливается интенсивность отека, отмечается значительное истончение и атрофия мышечных волокон; плазмолиз и фрагментация волокон носят диффузный характер; наблюдается пролиферация фибробластов, усиление фибриллогенеза, появление участков фиброза по всему миокарду.

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования с использованием миогенного регулирующего фактора миогенина (МУ14—антитело) показали следующие результаты. В миокарде крыс контрольной группы при использовании антител к миогенину выявлена позитивная равномерная экспрессия — 3 балла. Через пять суток от начала эксперимента в миокарде сохраняется высокая позитивная экс-

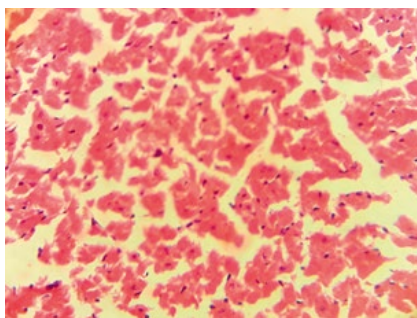


Рисунок 3. Фрагментация мышечных волокон миокарда крысы (21-е сутки эксперимента). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

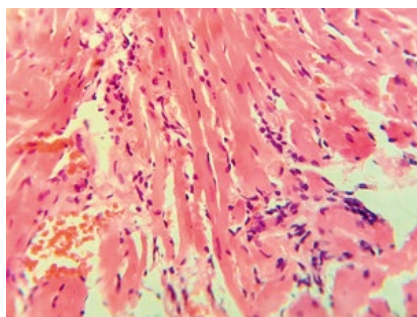


Рисунок 4. Очаговые лимфоцитарные инфильтраты в строме миокарда (35-е сутки эксперимента). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

прессия миогенина — 3 балла. Через семь суток от начала эксперимента в миокарде крыс выявлена неравномерная позитивная экспрессия миогенина — 3 балла. Через 14 суток отмечается снижение интенсивности экспрессии миогенина до 2 баллов. Через 21 сутки в миокарде крыс выявлено снижение экспрессии миогенина до 2 баллов, при этом экспрессия позитивная и неравномерная. На 28-е сутки выявлено значительное снижение экспрессии миогенина до 1 балла. На 35-е сутки отмечается уменьшение экспрессии миогенина до 1 балла. Экспрессия миогенина неравномерная. Отмечается чередование участков со слабо позитивной экспрессией с участками негативной экспрессии. На 45-е сутки выявлено значительное снижение экспрессии миогенина, в срезах миокарда преобладают участки с негативной экспрессией.

Результаты иммуногистохимического исследования с использованием десмина показали позитивное цитоплазматическое окрашивание миокарда крыс контрольной группы — 3 балла. На пятые сутки от на-

чала эксперимента в миокарде крыс сохраняется позитивная равномерная экспрессия десмина — 3 балла. На седьмые сутки от начала эксперимента в миокарде крыс выявлена неравномерная позитивная экспрессия десмина — 3 балла. На 14-е сутки наблюдается снижение экспрессии десмина до 2 баллов. На 21-е сутки отмечается снижение экспрессии десмина до 2 баллов. Экспрессия десмина неравномерная. На 28-е сутки отмечено значительное снижение экспрессии десмина до 1 балла. На 35-е сутки наблюдается значительное снижение экспрессии десмина до 1 балла. Экспрессия десмина неравномерная: участки миокарда со слабопозитивной экспрессией десмина чередуются с участками позитивной экспрессии. На 45-е сутки наблюдается значительное снижение экспрессии десмина, определяются участки с негативной экспрессией десмина (0 баллов).

Результаты иммуногистохимического исследования с использованием антител к саркомерному актину (SA) показали высокую позитивную экспрессию в миокарде крыс контрольной группы. Через пять суток от начала эксперимента в миокарде крыс выявлена высокая позитивная экспрессия саркомерного актина — 3 балла. На седьмые сутки высокая позитивная экспрессия саркомерного актина (3 балла), однако экспрессия неравномерная. Через 14 суток наблюдается снижение интенсивности экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. Экспрессия позитивная и равномерная. Через 21 сутки в миокарде крыс обнаружено снижение экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. Однако в эти сроки экспрессия саркомерного актина неравномерная. Через 28 суток отмечается значительное снижение экспрессии саркомерного актина в миокарде крыс до 1 балла. Через 35 суток наблюдается значительное снижение экспрессии саркомерного актина в миокарде крыс до 1 балла. Экспрессия саркомерного актина неравномерная, на фоне слабо выраженной позитивной экспрессии встречаются мелкие участки негативной экспрессии. Через 45 суток выявлено значительное снижение

саркомерного актина до 0,5–1,0 балла. В эти сроки впервые выявлены участки миокарда с негативной экспрессией.

Обсуждение

Таким образом, изменения размеров и массы сердца крыс в зависимости от продолжительности эксперимента сопровождались макроскопическими и микроскопическими особенностями. При использовании антител к миогенину в первые 5–7 дней экспрессия миогенина позитивная и составляет 3 балла. Начиная с 14 дня, экспрессия миогенина снижается и к 28 дню составляет 1 балл. К концу эксперимента на 45-е сутки экспрессия миогенина негативная, местами встречаются участки со слабопозитивной экспрессией. При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к десмину в первые 5–7 дней в миокарде крыс наблюдается позитивная экспрессия десмина. Через 14 суток наблюдается дальнейшее снижение экспрессии десмина до 1 балла. К концу

эксперимента экспрессия десмина становится негативной. При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к саркомерному актину в первые дни эксперимента (седьмые сутки) в миокарде наблюдается позитивная равномерная экспрессия саркомерного актина (3 балла). На 14-е сутки выявлено снижение экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. К 28-м суткам экспрессия SA снижается до 1 балла. Через 45 суток выявляются участки миокарда с негативной экспрессией.

Выводы

При моделировании гипотиреоза у лабораторных животных развиваются выраженные структурные изменения, которые характеризуются сосудистыми нарушениями, диффузным отеком стромы, дистрофическими и деструктивными изменениями кардиомиоцитов по типу миоцитоллиза, колликативного некроза, фрагментацией волокон, образованием очаговых лимфоцитарных инфильтратов и склеротическими процессами к концу эксперимента.

При иммуногистохимическом исследовании наблюдается снижение экспрессии десмина, саркомерного актина и миогенина.

Список литературы

1. Гаспарян Э. Г., Осташко Г. А., Гаспарян А. А. и др. Особенности лечения гипотиреоза у лиц пожилого возраста. Лечащий врач 2012; (11): 42–45.
2. Петунина Н. А., Трухина Л. В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 216 с.
3. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and Atherosclerosis. J. Clin. Endocrinol. Metab 2003; 88 (6): 2438–2444.
4. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force Ann Intern Med 2004; 140: 128–141.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 1072 с.
6. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: рук. М.: МИА2008; 752 с.
7. Bennett J, Steyn A. The heart and hypothyroidism. South African Medical J 1983; 63 (15): 564–5.
8. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 2002; 137 (11): 904–14.



ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврологический больной. Ранняя диагностика, формулирование диагноза, прогноз, ведение

26 марта 2018, Москва

Председатель

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

Место проведения

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9. Проезд до ст. метро Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

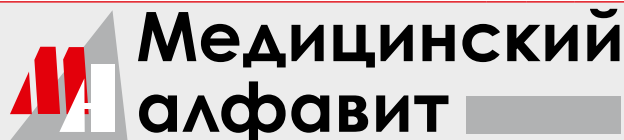
Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



ЛЕРКАНИДИПИН-С3

Современный антагонист кальция III поколения



Полный вперед!



МНН: Лерканидипин

Фармгруппа: блокатор
«медленных» кальциевых каналов

● 10 мг №30

● 20 мг №30

- ▶ Пролонгированное антигипертензивное действие до 24 часов*
- ▶ Не снижает силу сокращений сердца*
- ▶ Наиболее безопасен в своей фармгруппе*

Одновременно применяется с бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)*

Показания*

Артериальная гипертензия 1-2 степени

* Из инструкции по медицинскому применению препарата Лерканидипин-С3

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

20 лет
рядом с вами

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА
GMP