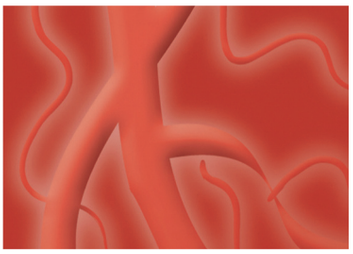
Практична ангіологія©



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Тактика ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*
Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, И.А. Перуева 5

ОГЛЯД

Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 11

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)
А.Н. Беловол, И.И. Князькова, Л.В. Шаповалова. 27

Синдром вегетативной дисфункции в клинической картине мозгового инфаркта
Т.В. Мироненко, А.М. Лошак, Л.В. Диденко 44

Тромбоз глубоких вен: клинический обзор 59

ПРАКТИКУМ

Желудочковые аритмии при ишемической болезни сердца — алгоритм ведения пациентов
В.Ю. Лишневская 19

Тактика ведения больных с имплантированными внутрисердечными и внутрисосудистыми устройствами при внесердечных хирургических вмешательствах
Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Ю.П. Гриценко 38

Сочетание хирургических и консервативных методов лечения с целью повышения терапевтической эффективности у пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями больших размеров
Л.А. Шевченко 53

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Нарушение спинального кровообращения как клиническая маска расслаивающей аневризмы аорты у больного с синдромом Марфана
В.А. Ануфриев, А.В. Ярославцев, Н.Ю. Векслер и др. 50

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Биомаркеры почечных и когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 66

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

Научно-практический журнал для хирургов, анестезиологов, реаниматологов, травматологов, неврологов, ревматологов, врачей общей практики

Подписной индекс 95403
Тел.: (044) 391-31-40
www.emergency.health-ua.com

Практична ангіологія

Засновник
Ігор Іванченко

Керівник проекту
Тетяна Артюніна

Видавець
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний консультант
Валерій Кідонь

Шеф-редактор
Олена Терещенко
Tereshchenko@id-zu.com

Помічник шеф-редактора
Євгеній Нагорний

Відповідальний секретар
Наталія Сахно

Медичний редактор
Костянтин Кремець

Літературний редактор/коректор
Світлана Кабанова

Дизайн/верстка
Олексій Адулов

Директор з маркетингу і реклами
Галина Солом'яна
Solomyanaya@id-zu.com

Менеджер з реклами
Тетяна Рудич
T.Rudich@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 391-31-40
Алла Калугіна
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 20.02.2012 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим».
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3
Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою * публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.**

Адреса редакції:
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А, 2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Беловол Александр Николаевич
Член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, кафедра внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков)

Денисюк Виталий Иванович
Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница)

Дзяк Георгий Викторович
Академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (г. Днепропетровск)

Долженко Марина Николаевна
Д.мед.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев)

Зербино Дмитрий Деонисович
Д.мед.н., академик НАМН Украины и Украинской экологической академии наук, директор института клинической патологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов)

Кобалава Жанна Давидовна
Д.мед.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович
К.мед.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

Маньковский Борис Никитович
Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев)

Митченко Елена Ивановна
Д.мед.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Мищенко Тамара Сергеевна
Д.мед.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

Московко Сергей Петрович
Д.мед.н., заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница)

Никульников Павел Иванович
Д.мед.н., заведующий отделом хирургии сосудов Института хирургии и трансплантологии НАМН Украины (г. Киев)

Панькив Владимир Иванович
Д.мед.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Пархоменко Александр Николаевич
Д.мед.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Сиренко Юрий Николаевич
Д.мед.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Тронько Николай Дмитриевич
Член-корреспондент НАН и НАМН Украины, д.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко (г. Киев)

Фонякин Андрей Викторович
Д.мед.н., руководитель лаборатории кардионеврологии Научно-исследовательского института неврологии РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна
Д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования (г. Харьков)

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, И.А. Перуева,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины, г. Донецк

Тактика ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*

На последнем конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC), завершившемся 2 сентября 2011 г., Рабочая группа по клиническим руководствам (Guidelines Task Force) во главе с Christian W. Hamm и Jean-Pierre Bassand представила обновленную редакцию рекомендаций по ведению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента *ST*, заменившую предыдущую версию, которая впервые была опубликована в 2000 г. и дважды пересматривалась (в 2002 и 2007 гг.). Новый документ содержит ряд важных принципиальных изменений [1].

Его авторы констатируют, что кардиоваскулярные заболевания по-прежнему занимают лидирующую позицию среди причин смертности в индустриально-развитых странах. Ожидается, что к 2020 г. они займут подобную позицию и в развивающихся странах. ОКС без подъема сегмента *ST* отмечается чаще, чем ОКС с элевацией сегмента *ST*: его частота составляет примерно 3 случая на 1 тыс. человек в год [2]. Пациенты с этим вариантом ОКС формируют очень разнородную популяцию с чрезвычайно вариабельным прогнозом, поэтому их ранняя стратификация на группы риска имеет огромное значение для выбора оптимальной фармакологической и интервенционной стратегии лечения.

Диагностика, стратификация риска и прогностическая оценка

Стратификация пациентов на группы риска теперь учитывает появление в арсенале клинициста ***высокочувствительных методов определения тропонина***, которые в развитых странах практически вытеснили традиционные исследования этого биомаркера, благодаря более высокой аналитической точности и диагностической чувствительности, особенно на ранней стадии этого синдрома [3].

Известно, что небольшое повышение уровней кардиальных тропонинов у пациентов с ОКС указывает на необходимость агрессивного клинического вмешательства, так как даже незначительные изменения связаны с риском повторного ОКС, повторной госпитализации и смерти. Традиционные диагностические тесты не «чувствуют» уровень тропонинов ниже 99-й процентили (< 0,01 мкг/л). Последние достижения в изучении тропонинов позволили разработать новые методы определения их уровня, чувствительность которых повышена в 1000–10 000 раз по сравнению с рутинными, и теперь нижний предел определения составляет 90 пг/л (Singulex high sensitivity cTnI) [4]. Это дает возможность ранней (уже по истечении 3 ч с момента начала кардиального болевого приступа) диагностики некроза кардиомиоцитов [5] и позволяет значительно раньше направлять пациентов на коронарографию и проводить перкутанные коронарные вмешательства.

При наличии таких высокочувствительных тестов определения тропонина новое руководство рекомендует использовать так называемый быстрый исключающий протокол (рисунок), применяемый в первые 3 ч с момента появления острой боли в грудной клетке (Rapid rule-out protocol). Как видно из рисунка, диагностический алгоритм, используемый в данном протоколе, позволяет не только быстро уточнить диагноз, но и правильно определить дальнейшую стратегию лечения пациента.

Обновления коснулись и визуализационных методов диагностики.

Естественно, электрокардиограмма (ЭКГ), записанная в двенадцати стандартных отведениях в динамике, остается базовым методом диагностики ОКС. Важнейшим диагностическим и прогностическим методом остается и эхокардиография (эхоКГ). Авторы документа считают, что ранняя оценка систолодиастолической функции левого желудочка с помощью эхоКГ является значимым прогностическим фактором при ОКС.

PA01-02_2012.indb 5 27.02.2012 15:48:29

Арикстра™ снижает смертность у пациентов с острым коронарным синдромом

*** В терапии ОКС применяется с 2006 года**

Арикстра™ (фондапаринукс). *Краткая информация по препарату**
Показания к применению. Лечение нестабильной стенокардии и/или инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, которые лечатся тромболитиками или у тех, кто первично не получал других форм реперфузионной терапии. Лечение острой эмболии легочной артерии. **Побочное действие**. Кровь и лимфатическая система: часто анемия, кровотечение (разные источники, включая одиночные случаи внутримозговых/внутричерепных, а также ретроперитонеальных кровотечений); нечасто тромбоцитопения, тромбоцитемия, появление аномальных тромбоцитов, нарушение коагуляции. Иммунная система: одиночные аллергические реакции. Метаболизм и расстройства пищеварения: одиночные гипокалиемия. Нервная система: нечасто : головная боль. Желудочно кишечный тракт: нечасто тошнота, рвота. Сердечно сосудистая система: одиночные артериальная гипотензия. Гепато билиарная система: нечасто: увеличение уровня печеночных ферментов, нарушение функциональных печеночных тестов. Кожа и п/к ткани: нечасто: сыпь, зуд, выделения из раны. Общие нарушения: часто отек; нечасто лихорадка. **Противопоказания**. Установленная аллергия к действующему веществу или какому нибудь из вспомогательных веществ препарата. Активное, клинически значимое кровотечение. Острый бактериальный эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина у пациентов с ОКС < 20 мл/мин). **Особые указания.** Применение в период беременности и лактации не рекомендуется, за исключением случаев, когда терапевтическая польза превышает возможный риск. Использование Арикстры для лечения детей и подростков запрещено. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Арикстра должна с осторожностью применяться для лечения пациентов, которые одновременно лечатся другими препаратами, которые повышают риск кровотечений (такие как антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa или тромболитики). Пероральные антикоагулянты (варфарин), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), нестероидные противовоспалительные препараты (пироксикам) и сердечные гликозиды (дигоксин) существенно не влияют на фармакокинетику и фарма кодинамику Арикстры. При необходимости поддерживающего лечения антагонистами витамина К, лечение Арикстрой должно продолжаться под тщательным контролем. **Формы выпуска.** Раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах 0,4 мл (5 мг); 0,5 мл (2,5 мг); 0,6 мл (7,5 мг); 0,8 мл (10 мг). Условия и сроки хранения. Хранить при температуре +15° **Условия отпуска из аптек.** Препарат отпускается по рецепту. *Полную информацию о препарате см. Инструкцию по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина» по адресу: 03038, г. Киев, ул. Линейная, 17, тел.: (044) 585#51#85, факс: (044) 585-51-86. www.gsk.com
Регистрационное свидетельство № UA/6804/01/01, № UA/6804/01/02.
AXTR/02/UA/17.02.2012/5923

***

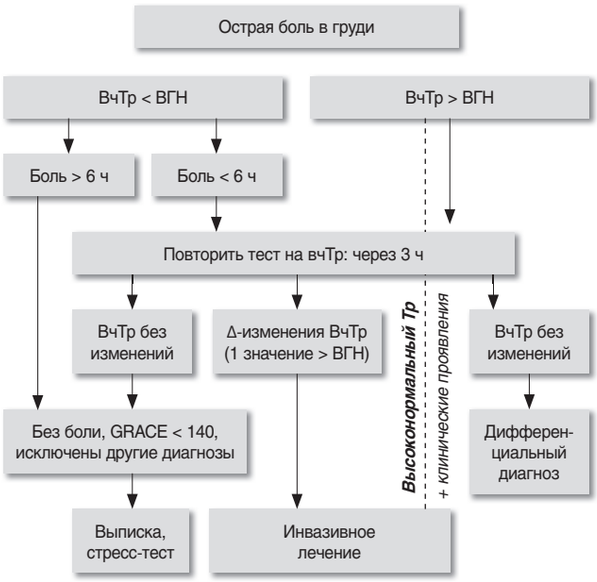


Рисунок. Быстрый исключающий протокол

Примечания: ВчТр — высокочувствительный тропонин; ВГН — верхняя граница нормы.

Пациентам с клиническими признаками ОКС, но с нормальной картиной ЭКГ и отсутствием повышения уровня маркеров повреждения миокарда показано проведение стресс-методов визуализации для диагностики ишемии миокарда. При нормальной стресс-эхоКГ такие пациенты с высокой достоверностью могут быть отнесены к группе низкого риска и хорошего отдаленного прогноза.

Авторы рекомендаций считают, что современная магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокочувствительным и точным методом оценки структуры и функции сердца при ОКС, но в настоящее время, к сожалению, по разным причинам широко не используется в клинической практике. Тем не менее исследования, проведенные в последние годы и продемонстрировавшие высокую информативность МРТ в диагностике ОКС и определении жизнеспособности миокарда, указывают на большие перспективы использования этого метода в весьма недалеком будущем [6].

В последнем руководстве впервые была одобрена и компьютерная томографическая ангиография как альтернатива инвазивной ангиографии, позволяющая исключить ОКС у больных с низким или умеренным риском заболевания в тех случаях, когда результаты ЭКГ и тропонинового теста являются неубедительными [7].

Тем не менее инвазивная коронарная ангиография, предоставляющая уникальную информацию о состоянии коронарных артерий, по-прежнему является золотым стандартом диагностики ОКС. Ангиографию рекомендуется выполнять с вазодилататорами (нитратами) до и после коронарного вмешательства для исключения возможного вазоспастического компонента коронарной обструкции, который часто отмечается при ОКС. Коронарография должна проводиться в ургентном порядке у больных высокого риска и с неясным диагнозом. Идентификация тромбоза коронарной артерии очень актуальна у пациентов с сохраняющимися симптомами или повышением уровня тропонина и нормальной ЭКГ (что нередко бывает, например, при поражении огибающей ветви левой коронарной артерии). Естественно, пациенты с окклюзионными изменениями ствола левой коронарной артерии или мультисосудистым поражением должны быть отнесены к группе самого высокого риска относительно тяжелых коронарных событий в ближайшем будущем.

Типичные данные коронаровентрикулографии у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* — дефект наполнения артерии и отсутствие/слабое контрастирование сосуда дистальнее места тромбоза. В тех случаях, когда по каким-либо причинам возникают трудности в контрастировании артерии и трактовке результатов коронарографии, следует, при возможности, шире использовать внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оценку фракционного резервного кровотока для определения степени проходимости артерии [8].

Выбор места перкутанного оперативного доступа зависит от опыта интервенционного кардиолога и местной рутинной практики. Однако вследствие значительного влияния кровопотери на клинический исход у пациента с высоким риском кровотечений выбор доступа приобретает большое значение. Доказано, что применение радиального доступа сопряжено с меньшим риском кровотечения по сравнению с феморальным, поэтому именно он рекомендуется при достаточном опыте оперирующего врача. Однако его использование связано с более высокой дозой рентгеновского облучения как больного, так и медицинского персонала. У пациентов с нестабильной гемодинамикой предпочтение отдается феморальному доступу, так как в данной ситуации возможно проведение и баллонной контрпульсации [9].

ОКС без подъема сегмента *ST* — это весьма опасное состояние, которое как само по себе, так и по причине развития осложнений в любой момент может привести к смерти. Так как большинство аспектов лечения таких пациентов связано с повышенным риском геморрагических осложнений, следует тщательно выбирать стратегию всей терапии, взвешивая все факторы с учетом индивидуальных особенностей каждого больного. Для этих целей рекомендуется рутинное применение валидированной шкалы оценки риска кровотечений «CRUSADE» (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), позволяющей оптимизировать принятие решений при назначении антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии (табл. 1).

Шкала «CRUSADE» была разработана на основании соответствующего регистра, включавшего более

PA01-02_2012.indb 7 27.02.2012 15:48:31

70 тыс. пациентов, и в последующем валидирована в когортном исследовании с участием 17 тыс. больных. Использование этой шкалы позволяет определить стратегию и тактику оптимальной антитромботической терапии у каждого пациента с ОКС без подъема сегмента *ST*.

Оценка риска крупного кровотечения согласно шкале «CRUSADE» представлена в таблице 2.

Следует подчеркнуть, что указания на необходимость учета риска кровотечений при выборе стратегии лечения ОКС без подъема сегмента *ST* содержатся и в предыдущих рекомендациях, но подробная шкала оценки такого риска приведена впервые.

Для прогнозирования риска летального исхода при ОКС без подъема сегмента *ST* авторы документа предлагают использовать шкалу «GRACE» (Global Registry of Acute Coronary Events) (табл. 3). Стратификация подобного риска по этой шкале основана на оценке основных клинических параметров больного (возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), степень сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, наличие эпизода остановки сердца на момент поступления), изменений на ЭКГ и некоторых биохимических маркеров (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки крови). Подсчет баллов по шкале «GRACE» возможно выполнить либо вручную, либо с помощью специального автоматического анализатора.

Если подсчет баллов по шкале «GRACE» выполняется вручную, балльная оценка для каждого конкретно взятого признака проводится согласно данным, приведенным в таблице 3, после чего полученные баллы суммируются.

Риск, оцениваемый по шкале «GRACE», может быть:

- низким — летальность < 1% (количество баллов при выполнении расчетов вручную < 109);
- средним — летальность от 1 до 3% (109–140 баллов);
- высоким — летальность > 3% (> 140 баллов).

Лечение

В разделе новых рекомендаций, в котором речь идет о стратегии медикаментозного лечения больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, изменения коснулись антитромбоцитарной терапии. Прежде всего важным является включение в число рекомендуемых для таких больных новых антиагрегантов — ингибиторов P2Y12-рецептора аденозиндифосфата тромбоцитов — празугрела и тикагрелора.

Так, тикагрелор теперь рекомендуется всем пациентам с умеренным и высоким риском ишемических событий независимо от того, какая первичная стратегия терапии была избрана (в том числе больным, ранее получавшим клопидогрел!) и пациентам с неизвестной анатомией коронарных сосудов (тем, кому не проводилась коронарография). Основанием для такого предпочтения послужили впечатляющие

Таблица 1. Шкала оценки риска развития кровотечения «CRUSADE»

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина, мл/мин/1,7 м^2	≤ 15	39
	> 15–30	35
	> 30–60	28
	> 60–90	17
	> 90–120	7
	> 120	0
ЧСС, уд./мин	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной СН	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Наличие сахарного диабета	Да	6
САД, мм рт. ст.	≤ 90	10
	91–100	8
	101–120	5
	121–180	1
	181–200	3
	≥ 201	5

Таблица 2. Интерпретация балльной оценки по шкале «CRUSADE»

Степень риска	Баллы	Вероятность крупного кровотечения, %
Очень низкий	1–20	3,1
Низкий	21–30	5,5
Умеренный	31–40	8,6
Высокий	41–50	11,9
Очень высокий	51–96	19,5

PA01-02_2012.indb 8 27.02.2012 15:48:35

Таблица 3. Шкала «GRACE»

Клинический признак		Баллы
Возраст	< 30	0
	30–39	8
	40–49	25
	50–59	41
	60–69	58
	70–79	75
	80–89	91
	> 90	100
ЧСС (уд./мин)	< 50	0
	50–69	3
	70–89	9
	90–109	15
	110–149	24
	150–199	38
	> 200	46
САД (мм. рт. ст.)	< 80	58
	80–99	53
	100–119	43
	120–139	34
	140–159	34
	160–199	10
	> 200	0
Уровень креатинина сыворотки крови (мкмоль/л)	0–35	1
	36–70	4
	71–105	7
	106–140	10
	141–176	13
	177–353	21
	> 354	28
Класс СН (по Killip)	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
Остановка сердца на момент поступления пациента	Да	39
Девиация сегмента *ST*	Да	28
Наличие диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов	Да	14

результаты рандомизированного контролируемого исследования PLATO, которые показали снижение самой «жесткой» из клинических конечных точек — общей летальности больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, принимавшими клопидогрел [10].

При этом относительное снижение общей летальности составило 22% и было бóльшим, чем относительное уменьшение количества рецидивов или повторных инфарктов миокарда (16%). В связи с этим у исследователей даже возникло предположение о наличии у тикагрелора дополнительного кардиопротекторного эффекта, возможно, более значимого, чем его основное антиагрегантное действие [11].

Второй антиагрегант — празугрел — рекомендован больным, ранее не получавшим ингибиторы P2Y12, но которым проводилась коронарография и запланировано чрескожное коронарное вмешательство (особенно пациентам с сахарным диабетом), за исключением случаев, когда отмечается высокий риск геморрагических осложнений или другие противопоказания [12].

Клопидогрел, доминировавший в предыдущих рекомендациях, теперь рассматривается как препарат резерва для больных, которые по тем или иным причинам не могут принимать тикагрелор или празугрел.

Назначение ингибиторов протонной помпы (желательно не омепразола) рекомендуется пациентам, получающим двойную антитромбоцитарную терапию и имеющим в анамнезе желудочно-кишечные кровотечения или пептические язвы, а также лицам с множественными факторами риска кровотечения, включая хеликобактерную инфекцию, возраст 65 лет и старше, прием антикоагулянтов или стероидов.

В новых рекомендациях пересмотрено отношение и к антикоагулянтной терапии. Так, в дополнение к антитромбоцитарной терапии в связи с благоприятным профилем эффективности/безопасности у пациентов как с низким, так и с умеренным и высоким ишемическим риском в качестве препарата первого выбора среди антикоагулянтов теперь рекомендуется блокатор X-фактора — фондапаринукс. Этому препарату следует отдавать предпочтение вместо эноксапарина и нефракционированного гепарина.

Благодаря результатам крупного исследования OASIS-5, было доказано, что назначение фондапаринукса при ОКС без подъема сегмента *ST* столь же эффективно в предупреждении ишемических событий к 9-му дню наблюдения, как и применение эноксапарина, однако оно сопровождалось значительно меньшим риском геморрагических осложнений [13]. При сходном влиянии фондапаринукса и эноксапарина на комбинированную конечную точку (количество случаев смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии миокарда) у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* первый вызвал в 2 раза меньше клинически значимых кровотечений,

PA01-02_2012.indb 9 27.02.2012 15:48:35

что привело к значимо более низкой смертности пациентов и снижению риска инсультов. На момент проведения чрескожного коронарного вмешательства фондапаринукс необходимо дополнить нефракционированным гепарином.

Пациентам, у которых избрана ургентная инвазивная стратегия, вследствие очень высокого ишемического риска в качестве альтернативы комбинации нефракционированный гепарин + ингибитор рецепторов GP IIb/IIIa рекомендуется использовать комбинацию бивалирудин + предварительное введение ингибитора рецепторов GP IIb/IIIa.

Инвазивные методики по-прежнему остаются неотъемлемой частью ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*. На основании данных исследования TIMACS и метаанализа нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований в последних рекомендациях подчеркнута целесообразность проведения «раннего» (в первые 24 ч вместо 72 ч) перкутанного вмешательства у пациентов группы высокого риска (оценка по шкале «GRACE» > 140), снижающего длительность периода нестабильной стенокардии.

Ургентная инвазивная стратегия (до 2 ч) показана пациентам с очень высоким риском ишемических исходов (рефрактерная стенокардия с признаками СН и угрожающими жизни желудочковыми аритмиями или гемодинамической нестабильностью). Рутинная инвазивная стратегия (в течение 72 ч) показана пациентам, имеющим хотя бы один фактор высокого риска или больным с рецидивом миокардиальной ишемии. Кроме того, учитывая, что в завершившихся исследованиях не нашел подтверждения факт развития поздних тромбозов при установке покрытых стентов пациентам с ОКС, в руководстве отмечено, что такие стенты могут использоваться на основании оценки пользы и риска для конкретного больного. При этом указывается, что покрытые стенты обеспечивают стабильное снижение частоты повторных реваскуляризаций.

В заключительном разделе руководства подчеркивается особая важность повсеместной разработки и внедрения средств оценки степени выполнения рекомендаций практикующими кардиологами. Обращается внимание на необходимость проведения постоянного мониторинга соблюдения научно обоснованных рекомендаций доказательной медицины, что без сомнения улучшит качество лечения всех пациентов, в том числе и больных с ОКС без подъема сегмента *ST*.

Литература

1. Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand (France), Stefan Agewall. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 32: 2999–3054.
2. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. — 1997; 349: 1498–1504.
3. Keller T., Zeller T., Peetz D. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 2009; 361: 868–877.
4. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays // N. Engl. J. Med. — 2009; 361: 858–867.
5. Apple F.S. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Screening Large Populations of Healthy People: Is There Risk? // Clin. Chem. — 2011; 57: 537–539.
6. Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S. et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging // Circulation. — 2003; 107: 531–537.
7. Hoffmann U., Bamberg F., Chae C.U. et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009; 53: 1642–1650.
8. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // N. Engl. J. Med. — 2009; 360: 213–224.
9. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J. et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial // Lancet. — 2011; 377: 1409–1420.
10. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2009; 361: 1045–1057.
11. Cannon C., Harrington R., James S. et al. The PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomized double-blind study // Lancet. — 2010; 375: 283–293.
12. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2007; 357: 2001–2015.
13. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2006; 354: 1464–1476.

PA01-02_2012.indb 10 27.02.2012 15:48:36

А.Н. Беловол, И.И. Князькова,
Харьковский национальный медицинский университет

Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции

Механизмы, приводящие к развитию сердечной недостаточности (СН), достаточно разнообразны. Они включают перегрузку давлением, сопротивлением и прочее. Состояния, которые могут приводить к развитию СН, включают ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатии, дефекты генов, кодирующих белки, обеспечивающие разнообразные функции клетки, и большое множество других состояний. Эти нарушения приводят к несоответствию между способностью сердца перекачивать кровь и потребностью организма, а также к ремоделированию сердца для компенсации нарушенной функции (рис. 1). При СН снижение контрактильности не сопровождается сопутствующим снижением потребления энергии, что приводит к механоэнергетической разобщенности [1].

Оптимальная клеточная биоэнергетика зависит от следующих факторов:

- адекватной доставки кислорода и субстратов к митохондриям;
- окислительной способности митохондрий;
- достаточных объемов высокоэнергетических фосфатов и соотношения креатинфосфат/аденозинтрифосфат (АТФ);
- транспортирования энергии из митохондрий к местам потребления энергии;
- адекватной локальной регуляции соотношения АТФ/аденозиндифосфат (АДФ) близлежащими АТФазами;
- эффективной обратной связи передачи сигналов от сайтов утилизации для поддержания энергетического гомеостаза клетки.

Дефекты этих различных этапов энергетических клеточных путей сердца выявляют при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, нарушениях проводимости сердца и ишемической болезни сердца. При СН наблюдаются изменения всех трех компонентов энергетического обмена сердца: используемого субстрата, окислительного

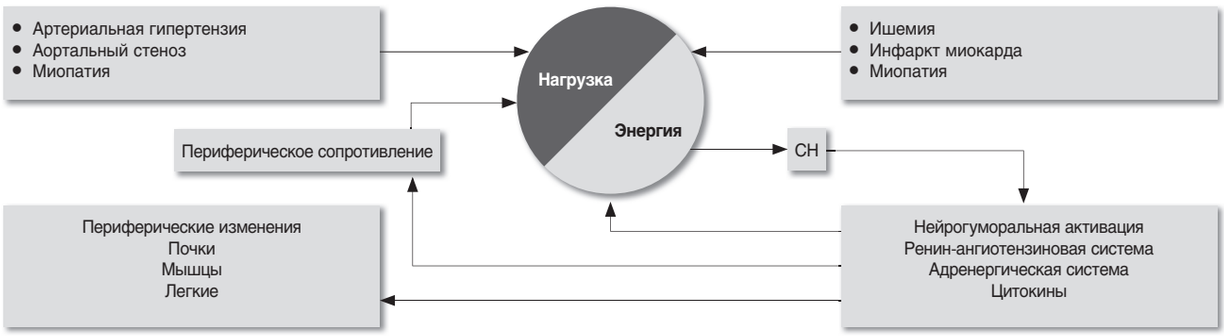


Рис. 1. Прогрессия СН. Несоответствие между избыточной нагрузкой на сердце и энергетическими возможностями, необходимыми для ее выполнения, может быть результатом механических и/или метаболических факторов. Дисфункция миокарда способствует нейрогуморальной активации, приводящей в свою очередь к повышению периферического сопротивления и индукции компенсаторного ремоделирования сердца и артерий. Увеличение периферического сосудистого сопротивления и неблагоприятного сердечно-сосудистого ремоделирования усугубляет СН (адаптировано из R. Ventura-Clapier [2])

PA01-02_2012.indb 11 27.02.2012 15:48:36

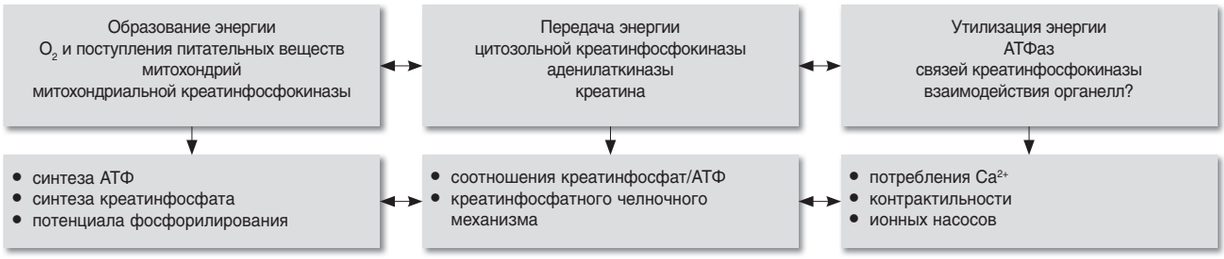


Рис. 2. Изменения метаболизма при СН. Дефекты образования, транспортирования и утилизации энергии при СН. В результате наблюдается снижение продукции высокоэнергетических фосфатов и потенциала фосфорилирования, приводящее к нарушению кальциевого гомеостаза и контрактильности (адаптировано из R. Ventura-Clapier [2])

фосфорилирования и метаболизма высокоэнергетических фосфатов (рис. 2).

Использование субстрата

Из-за трудностей получения образцов ткани миокарда и оценки используемого субстрата у людей, недостаточно данных о метаболизме в миокарде пациентов с СН. Кроме того, анализ данных осложняется различной этиологией синдрома СН, многочисленными препаратами, применяемыми для лечения таких пациентов, наличием сопутствующих состояний (сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение), а также клинической стадией синдрома. До настоящего времени лишь в нескольких исследованиях проведен анализ потребляемых сердцем метаболических субстратов у пациентов с СН. В ряде испытаний представлена оценка уровней матричной РНК (мРНК) и экспрессии белка в сердце пациентов с СН, эксплантированных при трансплантации. Однако имеются определенные сложности в интерпретации этих данных в связи с недостатками надлежащей группы контроля (образцы миокарда пациентов с СН получают быстро, в то время как ткани донорских сердец, неприемлемых для трансплантации, как правило, находятся на льду до нескольких часов перед исследованием).

Утилизация субстрата может ограничивать функцию сердца при СН вследствие уменьшения потребления или окисления субстрата, или и того и другого. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при СН снижается способность преобразовывать энергию из продуктов питания в АТФ. Кроме того, возможной причиной может быть изменение относительного вклада жирных кислот (с 60 до 90%) и глюкозы (с 10 до 40%) в синтез АТФ. Вместе с тем менее понятно, как изменяется используемый субстрат метаболизма миокарда при этом синдроме. В исследовании Recchia и соавторов [3] у собак с СН, индуцированной электрокардиостимуляцией, отмечено, что на ранней и умеренной стадиях СН метаболизм субстрата миокарда сохраняется сравнительно нормальным, но резко переключается от жирных кислот к окислению углеводов на конечной стадии синдрома. Переключение субстрата свидетельствует о резком увеличении поглощения глюкозы и уменьшении потребления жирных кислот, что совпадало с чрезмерным повышением конечного диастолического давления левого желудочка и декомпенсацией СН. Исследования с использованием изотопов с прямым измерением субстрата окисления показали значительное увеличение окисления глюкозы и уменьшение окисления жирных кислот на конечной стадии индуцированной СН по сравнению со здоровыми животными [4].

Исследования, проведенные на ранней стадии СН на модели у собак с внутрикоронарной микроэмболизацией, продемонстрировали, что изменения используемого субстрата являются характерным феноменом поздней стадии этого синдрома. Chandler и соавторы [5] при оценке потребляемого субстрата миокарда с помощью изотопов не выявили каких-либо различий метаболизма глюкозы, лактата и жирных кислот в миокарде у собак с компенсированной СН, индуцированной коронарной микроэмболией, по сравнению со здоровыми животными. Эти результаты поддерживают концепцию, что на начальной стадии СН не отмечается снижение интенсивности и резкое снижение активности ферментов окисления жирных кислот, а переключение на метаболизм углеводов происходит только при более тяжелой стадии и декомпенсации СН.

В эксперименте на модели у крыс через 8 нед после инфаркта миокарда продемонстрировано повышение конечного диастолического давления левого желудочка (12 против 3 мм рт. ст.) [6]. Когда сердца изолировали и перфузировали буфер, содержащий эритроциты, отмечено увеличение окисления глюкозы на 84% без каких-либо существенных изменений окисления пальмитата [6]. Результаты подтверждают, что в указанной экспериментальной модели в начале развития СН происходит активация метаболизма глюкозы, а не уменьшение окисления жирных кислот.

Было проведено не так много исследований по оценке субстрата окисления миокарда у пациентов с СН, а их результаты оказались несколько противоречивыми. Paolisso и соавторы [7] у 10 пациентов с СН II и III функционального класса по NYHA отметили увеличение экстракции и поглощения свободных жирных кислот плазмы крови и снижение окисления глюкозы по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста. Кроме того, у пациентов с СН скорость окисления липидов

PA01-02_2012.indb 12 27.02.2012 15:48:37

миокарда, оцененная по респираторному трансмиокардиальному показателю, повышалась на 50%. У этих пациентов наблюдалось уменьшение окисления углеводов сердца соответственно на 60% по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы. Следует отметить, что в этих косвенных измерениях окисления субстрата не проводили различий между окислением лактата, глюкозы или гликогена. У больных с СН отмечено повышенное содержание в плазме крови норадреналина (5,2 ± 0,2 против 1,4 ± 0,3 пмоль/мл), что соответствовало повышению концентрации в плазме крови свободных жирных кислот (1,0 ± 0,1 против 0,66 ± 0,08 мкмоль/л предположительно, обусловленное β-адренергической стимуляцией). Однако у пациентов с СН также выявляли значительно повышенное содержание инсулина в плазме крови, который, вероятно, стимулирует поглощение и окисление глюкозы в сердце.

При прогрессии СН в миокарде развивается инсулинорезистентность, а результаты большинства испытаний показали уменьшение потребления глюкозы [8, 9]. Так, M. Taylor и соавторы [9] в исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали большее поглощение миокардом меченного радиоактивным изотопом аналога жирных кислот и меньшее поглощение меченной радиоактивным изотопом дезоксиглюкозы у пациентов с СН III функционального класса (NYHA) по сравнению со здоровыми лицами. С другой стороны, у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией наблюдалось большее поглощение миокардом глюкозы и меньшее поглощение жирных кислот по сравнению со здоровыми лицами. В исследовании Davila-Roman и соавторов [10], по данным позитронно-эмиссионной томографии, отмечали уменьшение потребления жирных кислот и повышение миокардиального метаболизма глюкозы у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Расхождения между этими клиническими исследованиями могут быть связаны с тяжестью СН, подтверждая идею о том, что на ранних стадиях синдрома отмечается нормальная (или слегка повышенная) скорость окисления жирных кислот с ее резким снижением при тяжелой или финальной стадии СН.

Установлено, что при гипертрофии миокарда главный источник энергии переключается с β-окисления жирных кислот на гликолиз, возвращаясь к фетальному энергетическому субстрату. При гипертрофии миокарда ранний переход от метаболизма жирных кислот к углеводам приводит к повышению эффективности работы сердца [11]. При этом наблюдается интенсификация гликолиза и индукция соответствующих ферментов, но скорость окисления глюкозы снижается, что приводит к большему накоплению лактата. Дальнейшее прогрессирование ремоделирования левого желудочка приводит к тому, что метаболическая адаптация становится недостаточной с уменьшением способности

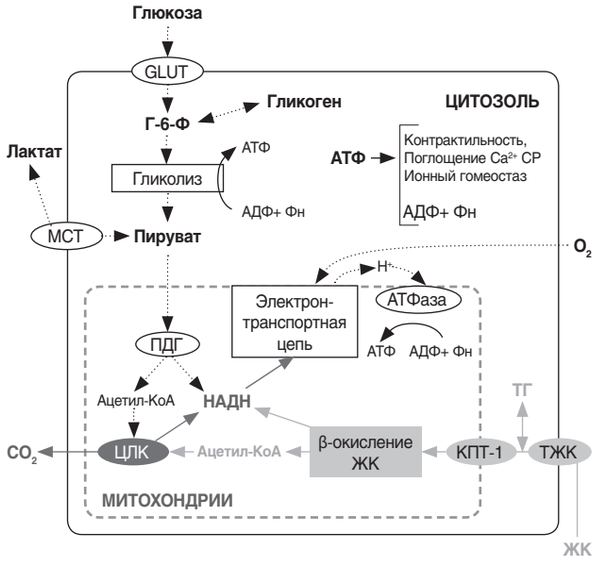


Рис. 3. Пути и зоны регуляции метаболизма субстратов миокарда (адаптировано из W.C. Stanley и соавторов [19])

Примечания: Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат; ЖК — жирные кислоты; КПТ-1 — карнитинпальмитоилтрансфераза-I; МСТ — транспортер монокарбоксильных кислот; ПДГ — пируватдегидрогеназа; СР — саркоплазматический ретикулум; ТГ — триглицериды; ТЖК — транспортер жирных кислот/CD36; Фн — неорганический фосфат; ЦЛК — цикл лимонной кислоты; GLUT — транспортер глюкозы.

окисления глюкозы [12]. У пациентов с СН снижается регуляция транспортеров глюкозы GLUT-1, GLUT-4 и мРНК мышечной гликогенсинтазы [13]. В экспериментальных моделях СН продемонстрирована гиперэкспрессия переносчика монокарбоксильных кислот первого типа (МСТ-1) (рис. 3), облегчающего транспортирование лактата [14]. На конечной стадии СН наблюдается уменьшение содержания гликолитических ферментов [15]. Такие изменения выявлены при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии [16].

Установлено, что удаление GLUT-4 индуцирует гипертрофию [17], в то время как повышенная экспрессия GLUT-1 нормализует соотношение креатинфосфат/АТФ и защищает от развития СН, вызванной перегрузкой давлением [18]. Хотя точные механизмы окончательно не установлены, однако это указывает на более важную роль энергетического обмена в патофизиологии СН, чем считалось ранее [11].

Таким образом, на ранних стадиях СН отмечается нормальная (или слегка повышенная) скорость окисления жирных кислот [19] аналогична утилизации глюкозы на начальной стадии СН, но в ряде исследований отмечено ее увеличение [20]. При прогрессии или на конечной стадии СН происходит переключение основного энергетического субстрата миокарда с жирных кислот на глюкозу со снижением регуляции ферментов, участвующих в окислении жирных кислот [13]. Однако интерпретация результатов осложняется значительным повышением концентрации свободных жирных

PA01-02_2012.indb 13 27.02.2012 15:48:37

кислот, глюкозы и инсулина в плазме крови, наблюдающихся при СН. Вследствие этого затрудняется разделение изменений функциональной активности метаболических путей, характерных для сердечной мышцы, от косвенных изменений в миокарде, появляющихся вследствие изменения метаболической среды [19].

Окислительное фосфорилирование

Нарушение окислительного фосфорилирования может снизить функцию сердца при недостаточном поступлении АТФ в кардиомиоциты. Хроническая СН ассоциируется с нарушениями морфологической структуры, архитектоники и объема митохондрий в кардиомиоцитах пациентов с СН, что негативно отражается на активности окисления свободных жирных кислот [21]. Отмечена положительная корреляция между повреждением митохондрий и индексами тяжести СН, такими как содержание норадреналина в плазме крови, а также конечным диастолическим давлением левого желудочка и его фракцией выброса [22].

В эксперименте и клинических исследованиях при СН отмечено снижение активности комплексов дыхательной цепи или ферментов цикла Кребса [23]. Предполагается, что снижение экспрессии митохондриальных белков при СН связано с ограничением синтеза АТФ и нарушениями кинетики высокоэнергетических фосфатов [24]. Кроме того, при СН нарушение скорости потребления кислорода и замедление митохондриальной регуляции фосфатными акцепторами АМФ, АДФ и креатином являются следствием уменьшения энергообразования в миокарде посредством окислительного фосфорилирования [15, 25]. Благодаря строгой корреляции между потреблением кислорода и работой, снижение окислительной способности миокарда при СН будет ограничивать работу сердца, по крайней мере при больших физических нагрузках. Однако при СН даже в базальных условиях изменяются клеточные уровни АТФ и креатинфосфата, а также соотношение креатинфосфат/АТФ, контролируемые окислительным фосфорилированием.

Метаболизм высокоэнергетических фосфатов

Одним из важных нарушений, снижающих синтез высокоэнергетических фосфатов, при СН является уменьшение коронарного резерва, которое может ограничить поступление питательных веществ и кислорода к кардиомиоцитам при больших физических нагрузках. Сердце способно удовлетворять свои энергетические потребности за счет окисления жирных кислот, глюкозы, лактата и других субстратов. Несмотря на контроль по механизму обратной связи (retrocontrol) использования жирных кислот и глюкозы, оно функционирует лучше всего при одновременном окислении обоих субстратов [26].

При СН сердце не в состоянии поддерживать свой энергический резерв. Нарушения транспортирования и применения АТФ могут ограничить сократительную функцию посредством снижения средней концентрации АТФ, сокращения транспортной способности АТФ через креатинкиназу вследствие недостаточности высокоэнергетических фосфатных связей, транспортируемых от митохондрий к миофибриллам, или повышения концентрации свободного АДФ.

Уровни миокардиальной АТФ остаются нормальными (примерно 10 ммоль/л) вплоть до выраженных стадий СН, когда они снижаются не более чем на 30–40% [27]. Средние уровни АТФ остаются значительно выше, чем необходимо для реакций, использующих АТФ (в частности миозин-АТФазы) и не ограничивают сократительную функцию при СН. Однако уровни креатинфосфата и общего креатина снижаются на ранних стадиях (от 30 до 70%) [27]. При СН снижение транспортной функции креатина способствует снижению уровней общего креатина и соответственно креатинфосфата [28].

Продемонстрированы значительные изменения системы креатинкиназы при СН [15]. Снижение активности митохондриальной креатинкиназы может составлять 20%, тогда как миофибриллярной — до 50% по сравнению с нормальными значениями. Снижение высокоэнергетических фосфатов и активности креатинкиназы обусловливает выраженное уменьшение транспортирования АТФ [29], то есть уменьшение потока энергии в клетку, и соответственно сокращение доставки макроэргических субстратов к миофибриллам до 71% [30]. Такие метаболические нарушения могут способствовать сократительной дисфункции и, в частности, снижению инотропного резерва, что характерно для миокарда при СН.

При СН, стимулированной катехоламинами, создающей условия высокой рабочей нагрузки, концентрация свободного АДФ повышается приблизительно в 2 раза по сравнению с его концентрацией в миокарде в норме [31]. Повышение свободного АДФ в соответствующих микрокомпартментах (перимиофибриллярный отсек и отсеки возле саркоплазматического ретикулума и ионных насосов сарколеммы) при состояниях высокой рабочей нагрузки ограничивает сократительный резерв при СН. Клинически это уменьшение инотропного резерва проявляется как одышка при нагрузке.

Большинство доказательств, касающихся нарушений энергетического метаболизма миокарда при СН у людей, основываются на данных ^{31}P-магнитно-резонансной спектроскопии. Этот метод может быть использован для определения соотношения креатинфосфат/АТФ, который является важным индексом энергетического состояния сердца. Таким образом, когда потребность в АТФ опережает синтез АТФ, первыми снижаются уровни креатинфосфата, а уровень АТФ снижается только тогда, когда уровень креатинфосфата значительно снижен. Однако

PA01-02_2012.indb 14 27.02.2012 15:48:38

при хронической СН вступает в действие второй механизм: общий уровень креатина снижается, что способствует уменьшению соотношения креатинфосфат/АТФ [33]. В эксперименте и клинических исследованиях установлено, что при СН соотношение креатинфосфат/АТФ в миокарде уменьшается [34]. Продемонстрировано наличие корреляционной связи между этим показателем и классом тяжести СН по NYHA [35], а также связи с индексами систолической [36] и диастолической [37] функций. В одном исследовании у 39 пациентов с дилатационной кардиомиопатией отмечено, что соотношение креатинфосфат/АТФ может быть более сильным предиктором общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, чем функциональные или клинические индексы [36], но этот вывод требует подтверждения в крупных клинических исследованиях.

Передача энергии и сигналов обратной связи

При СН кроме снижения образования энергии также наблюдаются нарушения передачи и утилизации энергии. Ранее отмечены генерализованные изменения системы креатинкиназы. Снижение общей ферментативной активности, изменения структуры изофермента и уменьшение выделения креатинфосфокиназы являются отличительными признаками СН [15, 36]. Так, наблюдается уменьшение в цитозоле свободной или связанной ММ изоформы креатинфосфокиназы и резкое снижение содержания белка и активности митохондриальной креатинфосфокиназы, которые линейно коррелируют со степенью уменьшения потока креатинфосфокиназы [38]. Предполагается, что снижение уровня митохондриальной креатинфосфокиназы, отмеченное на моделях у животных с кардиомиопатиями различного происхождения, является маркером перехода от компенсаторной гипертрофии к недостаточности [39] и свидетельствует о генерализованной потере интеграции между цитозольными сигналами и митохондриями и нарушении передачи энергетических сигналов. В результате происходят изменения энергетических потоков и уменьшение соотношения креатинфосфат/АТФ, а также наблюдается неспособность миокарда при СН адаптировать образование энергии к энергетическим потребностям и мобилизовать свои сократительные резервы [30]. Кроме того, митохондриальная креатинфосфокиназа может модулировать митохондриальную проницаемость при наличии креатина [40]. Снижение уровня митохондриальной креатинфосфокиназы в сердце может увеличить проницаемость митохондриальных пор и далее способствовать гибели клеток путем апоптоза, наблюдающейся при СН.

Кроме того, эффективность работы АТФаз зависит от адекватного энергоснабжения и эффективного выведения конечных продуктов гидролиза АТФ. Более того, АТФ и АДФ осуществляют кинетическое (через афинность и ингибирование констант) и термодинамическое (через свободную энергию при гидролизе АТФ) управление передачи энергии. В частности, дефект способности саркоплазматического ретикулума аккумулировать кальций, как считается, участвует в патофизиологии СН. Хотя имеются данные о снижении Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) при хронической СН, уменьшение ММ изоформы креатинфосфокиназы также нарушает поглощение кальция саркоплазматическим ретикулумом [15]. Из-за недостатка локальной креатинфосфокиназы, связанной с саркоплазматическим ретикулумом, уменьшится локальное соотношение АТФ/АДФ, механизм, который влияет на кинетические и термодинамические эффекты Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума [15].

Передача энергии может также поддерживаться аденилаткиназой и гликолитическими ферментами. Оба пути были признаны как адаптивные механизмы, направленные на поддержание нарушений энергетического обмена миокарда при СН. Однако при СН общий компенсаторный потенциал этих систем снижается, и опосредованная аденилаткиназой интенсификация дыхания замедляется [15]. Кроме того, следует иметь в виду, что увеличение потока через аденилаткиназу может приводить к снижению общей концентрации АТФ, поскольку она стимулирует деградацию аденинну клеотида.

Таким образом, фосфорилизационный потенциал кардиомиоцита оказывается существенно ограниченным и недостаточным для поддержания эффективности трансмембранных ионных насосов [41]. Последние, как известно, непосредственно модулируют кальциевый гомеостаз, играющий ключевую роль в реализации сократительной функции миофибрилл [42, 43]. В целом ограничение окисления свободных жирных кислот за счет редукции пула компартментализированной АТФ в условиях низкой производительности гликолиза снижает контрактильный резерв миофибрилл [44].

В настоящее время недостаточно данных о возможности прямого взаимодействия энергии между митохондриями и внутриклеточными энергопотребляющими органеллами [45] при СН. Тем не менее эти органеллы являются взаимосвязанными через сети цитоскелета, которые существенно изменяются при СН [46]. Это наряду с изменениями структуры митохондрий свидетельствует о том, что функциональное взаимодействие между органеллами также будет нарушено при СН, однако нуждается в доказательстве. Истощение основных путей окисления субстратов параллельно с дефектом систем транспортирования и утилизации макроэргов снижает интенсивность фосфорилирования кардиопротекторных $K_{АТФ}$-зависимых каналов, экспрессию генов основных внутриклеточных сигнальных систем [42].

При сердечной дисфункции кроме уменьшения образования энергии имеются доказательства потери энергии на клеточном уровне. Так, при СН снижается механическая способность сердца, в связи с

PA01-02_2012.indb 15 27.02.2012 15:48:38

чем увеличиваются затраты на образование энергии и потребность сердца в ней [1]. Изменение гомеостаза кальция считается одним из ключевых патофизиологических механизмов СН, приводящих к изменению сократительной функции и транскрипционной активности. Гомеостаз кальция зависит от эффективности энергозависимых кальциевого и натриевого насосов, в то время как концентрация кальция в свою очередь определяет расходы энергии через клеточные АТФазы и митохондриальные дегидрогеназы. Нарушения этих тонко регулируемых клеточных процессов заставляют миоцит вводить замкнутый цикл несоответствия энергии и дисрегуляции кальция, что является весьма неблагоприятным, особенно в периоды увеличенной физической нагрузки [15].

Предполагается, что в начале ремоделирования сердца при СН креатининфосфокиназа является адаптивным механизмом в процессе компенсаторной гипертрофии. Такой механизм был предложен в связи с повышением содержания изоформы МВ креатинфосфокиназы при гипертрофии, поскольку этот изофермент имеет более высокую афинность к АДФ [47]. Можно также предположить, что уменьшение транспортирования креатинфосфокиназы при СН будет незначительно разъединять сопряженность процесса возбуждение — сокращение с митохондриальным образованием энергии и таким способом сохранять образование АТФ для других метаболических процессов, необходимых для поддержания жизнеспособности критически поврежденных кардиомиоцитов, но за счет сократительной активности [2].

Таким образом, в манифестации СН важную роль играет дефект энергетических процессов в кардиомиоцитах.

Особенности энергетического метаболизма скелетных мышц в физиологических условиях и при сердечной недостаточности

По своей пространственно-функциональной архитектонике скелетная мышца является гетерогенной тканью, включающей миофибриллы различных типов, отличающихся контрактильными свойствами и интенсивностью энергетического метаболизма. Паттерн и скорость сокращения миофибрилл зависят от изоформы миозина и уровня образования, поступления и утилизации макроэргических соединений. Повышенная скорость сокращения достигается посредством фактически мгновенной утилизации энергии макроэргов. Последнее свойство миофибрилл достигается за счет аккумуляции креатинфосфата и высокой активности креатинфосфокиназы и миозин-АТФазы, позволяющих ресинтезировать и транспортировать достаточное количество АТФ. После того, как энергетические запасы истощаются, амплитуда и скорость сокращения быстро снижаются. Дефицит депонированных фосфатов, инициируемый чрезмерной физической нагрузкой, восполняется за счет окислительного метаболизма и гликолиза [48]. При этом различные скелетные миофибриллы могут существенно различаться между собой по способности митохондрий модулировать синтез макроэргов и осуществлять их транспортирование к местам утилизации [49].

Снижение насосной функции сердца стимулирует нейрогормональную активацию, приводящую к повышению периферического сосудистого сопротивления и индукции ремоделирования артерий (см. рис. 1). Все это носит генерализованный характер, приводя к прогрессирующему ухудшению функции эндотелия в начале заболевания, а впоследствии — к тяжелой модификации архитектоники артерий, не только венечных, но и артерий паренхиматозных органов и мышц, в том числе скелетных. Продемонстрировано, что степень снижения физической работоспособности у пациентов с СН отрицательно коррелирует с нарушением глобальной контрактильности миокарда и интенсивностью микроциркуляции в скелетных мышцах. Этот факт подчеркивает важную роль дефекта периферической гемодинамики в формировании и прогресссировании миопатии при СН. Необходимо обратить внимание на то, что морфологическим субстратом миопатии при СН является прогрессирующее ремоделирование артерий, способствующее глубокому нарушению процессов энергетического обмена, ассоциированного с изменениями морфологического типа миофибрилл, процессами их атрофии и экспансии коллагенового каркаса [50]. Установлено, что снижение объемной скорости кровотока в зоне микроциркуляции скелетных мышц инициирует уменьшение удельного веса миофибрилл I типа (fatigue-resistant fibres) и компенсаторное увеличение пула миофибрилл II типа (fatiguable fibres) [51]. В последних увеличена экспрессия фетальных протеинов, уменьшен объем митохондрий, снижена чувствительность контрактильных белков к Ca^{2+}, ограничена задержка Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [15, 52]. Все это приводит к снижению общего уровня глобальной энергопродукции. Продемонстрировано, что снижение объема митохондрий в миофибриллах пациентов с СН непосредственно коррелирует с уменьшением объема выполняемой аэробной нагрузки [53]. Подобное изменение структуры миофибрилл значительно повышает мышечную резистентность ткани к ишемии [54]. С другой стороны, имеются данные, демонстрирующие, что ведущую роль в инициации процессов раннего утомления скелетных мышц при СН может играть не изменение миофибрилл и снижение пула митохондрий, а нарушение соотношения цитозольных и митохондриальных изоформ креатинфосфокиназы [55]. Как и для кардиомиоцитов, изменение изоформ креатинфосфокиназы в скелетных миофибриллах может приводить к ограничению транспортирования макроэргов к местам утилизации [56], что в целом может привести к нарушению гомеостаза кальция, уменьшению его

PA01-02_2012.indb 16 27.02.2012 15:48:38

ретенции из саркоплазматического ретикулума и снижению чувствительности к нему контрактильных белков [53]. Указанные процессы определяют важный патогенетический этап формирования миопатии при СН, физиологическим смыслом которого является противодействие функционально-структурному разобщению скелетной мышечной ткани в условиях увеличения межкапиллярного расстояния, снижения интенсивности кровотока в зоне микроциркуляции, уменьшения количества функционирующих капилляров за счет прогрессирования процессов ремоделирования артерий [50].

Таким образом, экономизация энергетического обмена мышечной ткани осуществляется за счет экспрессии фетальных белков, конформации которых менее энергоемки и могут в большей степени покрываться за счет аэробного гликолиза при лимитировании активности окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса [57]. Однако развиваемое контрактильное напряжение таких миофибрилл в целом существенно ниже. Кроме того, у человека низкий уровень физической активности играет определенную роль в снижении окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, что способствует еще большему снижению базального уровня образования макроэргов миофибриллами [57]. Однако следует также учитывать, что современное лечение СН может защищать энергетический обмен в мышечной ткани, особенно у больных, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [57].

Патофизиологические механизмы метаболической миопатии при сердечной недостаточности

По общему мнению, СН значительно влияет на функциональную способность митохондрий и ее регуляцию, а также креатинфосфатный путь транспортирования энергии в миокарде и скелетных мышцах. Вовлечение сердца и скелетных мышц подтверждает возможность развития генерализованной метаболической миопатии при СН [56]. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточности энергопродукции и дефекта транспортных макроэргических систем, все еще изучены недостаточно, возможно, связанные с неблагоприятным влиянием нейрогуморальной и цитокиновой активации [58]. Митохондриальный биогенез зависит от скоординированной работы ферментов, а значит и от экспрессии ядерных и митохондриальных геномов. Митохондрии экспрессируют собственную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), кодирующую синтез 13 субъединиц системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS) [59]. Остальная часть субъединиц системы окислительного фосфорилирования и другие митохондриальные белки кодируются генами ядра. К последним относятся ядерные респираторные факторы (nuclear respiratory factors — NRFs), которые связывают и активируют промоутеры различных ядерных генов, кодирующих экспрессию структурных компонентов системы окислительного фосфорилирования, что приводит к синтезу митохондриального фактора транскрипции А (mtTFA). Последний регулирует репликацию и транскрипцию митохондриальной ДНК [59]. Таким образом, факторы транскрипции играют ключевую роль в ядерно-митохондриальной коммуникации. Становится понятно, почему изменения и ядерной, и митохондриальной транскрипции имеют существенное значение в изменении метаболического фенотипа при СН [2, 58].

Важен контроль транскрипции ядерных генов, который регулирует способность окисления жирных кислот митохондриями миокарда, регулируемую лиганд-активированными факторами транскрипции, которые назвали рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом или PPAR [60]. Через взаимодействие ядерных респираторных факторов рецепторы, активирующие пролиферацию PPAR-γ, участвуют в митохондриальном биогенезе [59]. Кроме того, PPAR-γ обладают способностью активировать один из важнейших лигандзависимых факторов, активирующих окисление свободных жирных кислот, — PPAR-α, который контролирует экспрессию ферментов, непосредственно участвующих в окислении жирных кислот. Продемонстрировано, что при гипертрофии миокарда на модели у животных [61] и у людей [62] экспрессия PPAR-α снижается пропорционально уменьшению использования жирных кислот. По этой причине уменьшение регуляции PPAR-α считается основным механизмом, лежащим в основе переключения субстрата с использования жирных кислот на глюкозу. Это переключение является типичным для гипертрофии миокарда.

Коактиватор ядерного рецептора — коактиватор-1 PPAR-γ (также известный как PCG-1α) — является основным регулятором метаболической функции митохондрий. Он активирует ряд генов, ответственных за поглощение и окисление жирных кислот, а также за окислительное фосфорилирование [63]. Эти гены включают PPAR-α, PPAR-β и ядерные респираторные факторы 1 и 2. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ингибирование PCG-1α [58], возможно, обусловлено высоким уровнем катехоламинов в плазме крови [64], приводит к снижению регуляции экспрессии митохондриального гена [2]. Таким образом этот механизм вносит вклад в снижение окислительного фосфорилирования при СН. Развитие СН увеличивает дефицит PCG-1α [64], подтверждая, что этот коактиватор может иметь кардиопротективное назначение.

Установлено, что снижение активности окислительного фосфорилирования в миокарде и скелетных мышцах при СН сопровождается параллельным уменьшением экспрессии кодирумых митохондриями субъединиц комплекса IV дыхательной цепи без какого-либо изменения репликации митохондриальной ДНК [58]. Наряду с отмеченными изменениями

PA01-02_2012.indb 17 27.02.2012 15:48:38

энергетического метаболизма происходит снижение регуляции экспрессии генов PGC-1α, NRF-2α и mtTFA. Продемонстрировано существование прямой корреляционной связи между уровнем мРНК PGC-1α и экспрессией субъединиц цитохромоксидазы I и IV, а также связи с митохондриальными маркерами [58]. Снижение функции митохондрий в миокарде и скелетных мышцах при СН связано частично с нарушенной экспрессией гена митохондриальных белков. Кроме того, увеличение активных форм кислорода и окислительного стресса, отмечающихся при СН, возможно, также опосредуют повреждение митохондрий [65].

Большой проблемой остается и сигнальный механизм, непосредственно обеспечивающий процесс снижения экспрессии PPAR-γ, и ассоциированная с ней редукция окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах у пациентов с СН. В процессе прогрессии от компенсаторной гипертрофии к СН продемонстрирована генерализованная гиперактивация компонентов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензина II, альдостерона), эндотелина-1, катехоламинов, цитокинов (интерлейкинов и фактора некроза опухоли α — TNF-α), но многие системы (активирующиеся при гипертрофии) активируют, а не ингибируют экспрессию PGC-1α [2]. С другой стороны, некоторые сигнальные пути, которые не активируются при компенсаторной гипертрофии, стимулируются после перехода в декомпенсированную стадию СН [66]. Так, экспрессия кардиоспецифичного конститутивного активного мутанта Akt опосредует почти в трехкратное уменьшение регуляции экспрессии мРНК PGC-1α [67]. Уровни TNF-α, ангиотензина II и эндотелина-1, резко повышающиеся при СН, потенциально могут активировать Akt-пути [68]. Это обеспечивает возможную связь между нейрогуморальной активацией, снижением экспрессии PGC-1α, а также изменением функции митохондрий миокарда и скелетных мышц при СН, однако нуждается в дальнейшем исследовании. Изменения экспрессии изоформ креатинфосфокиназы являются отличительным признаком СН, но сигнальные пути и факторы транскрипции, участвующие в изменении креатинфосфокиназы еще не установлены. Кроме того, молекулярные регуляторы изменений транспортирования креатина при СН неизвестны. Имеются данные о том, что мутации генов, кодирующих синтез АМФ-активируемой протеинкиназы (activated protein kinase — AMP) могут играть определенную роль в индукции метаболической миопатии у больных с СН [69]. Однако потенциальную роль этого компонента при СН еще остается подтвердить.

Причина изменений метаболизма миокарда остается предметом дискуссий на протяжении последних десятилетий и остается нерешенной. Перспективным является проведение исследований с генетическими манипуляциями у мышей с селективным отключением (уменьшением функции) генетических компонентов метаболического механизма или врожденной ошибкой генов метаболизма в организме человека [35]. Однако хроническая СН является мультифакториальным синдромом и кроме данных, получаемых в исследованиях с отключением одного гена, включает ряд других патогенетических механизмов развития. Также неизвестно, возникает ли и в какой степени адаптация в ответ на исключение важнейшего метаболического компонента.

Таким образом, нарушения метаболизма миокарда и скелетных мышц при СН все чаще рассматриваются в качестве важных факторов прогрессии заболевания [70]. СН является полиорганным синдромом, включающим различные типы клеток и обусловливающим многократную нейрогуморальную активацию. В мышечных клетках эта патология воздействует на большинство внутриклеточных органелл и путей. В миоцитах гомеостаз кальция и энергии неразрывно связаны таким образом, что изменение одного будет автоматически отражаться на другом. Снижение эффективности механотрансдукции и неадекватное поглощение кальция и секреция приводят к несоответствию между образованием и использованием энергии и могут оказывать влияние на гомеостаз кальция и контрактильность. Поэтому неудивительно, что улучшение гомеостаза кальция приводит к улучшению метаболизма сердца [71] и наоборот [18]. Постепенное накопление дефектов на различных этапах метаболизма миокарда наряду со скомпрометированными компенсаторными механизмами ускоряет прогрессирование недостаточности всей энергетической системы сердца, в конечном итоге способствуя дисфункции миокарда. Улучшение понимания биоэнергетики миокарда обеспечит новые перспективы для лечения пациентов с СН.

Продолжение читайте в следующем номере.
Список литературы находится в редакции.

PA01-02_2012.indb 18 27.02.2012 15:48:39

В.Ю. Лишневская,
ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Желудочковые аритмии при ишемической болезни сердца — алгоритм ведения пациентов

Введение

Наличие у пациента желудочковых аритмий традиционно расценивается врачом как опасный симптом, требующий активного вмешательства, в частности немедленного назначения антиаритмических препаратов. Вместе с тем и сами желудочковые нарушения ритма, и причины их возникновения, и подходы к лечению существенно различаются в зависимости от конкретного этиологического фактора, обусловившего аритмию, и непосредственного влияния нарушения ритма на состояние пациента. Именно эти два момента — наличие органического поражения миокарда и негативное влияние на системную гемодинамику — определяют тактику ведения пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

Безусловно, желудочковая аритмия может сопровождать любое органическое заболевание миокарда, однако ее самой частой причиной является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным различных авторов, при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 24 ч те или иные желудочковые нарушения ритма выявляются у 90% пациентов с ИБС. Возникновению аритмий подвержены как больные с острыми коронарными синдромами, так и пациенты с хроническим течением заболевания, особенно перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). Учитывая, что желудочковые нарушения ритма доказанно отягощают течение и ухудшают прогноз у пациентов с ИБС, а также то, что лица с ИБС являются одной из самых распространенных категорий пациентов на приеме у врачей различных специальностей, остановимся на стандартах лечения желудочковых нарушений ритма именно у данной категории больных.

Следует напомнить, что наиболее клинически значимыми желудочковыми нарушениями ритма являются экстрасистолия, неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ).

Основными механизмами их развития при ИБС являются феномен re-entry (повторного входа волны возбуждения или возвратного возбуждения) и постдеполяризации, которые предусматривают фиксированный интервал сцепления и устойчивый ритм тахикардий, однако не исключено развитие очаговых аритмий, которые чаще возникают в острый период ИМ и у больных с сердечной недостаточностью (СН) в результате электролитных нарушений.

У пациентов с ИБС наиболее частым желудочковым нарушением ритма является экстрасистолия. Согласно М.С. Кушаковскому (2003), характерные для ИБС «органические» экстрасистолы отличают:

- амплитуда комплекса $QRS \leq 10$ мм;
- отклонение электрической оси *QRS* вверх или вниз;
- ширина комплекса $QRS > 12$ мс;
- наличие «зазубренности»;
- подчеркнуто симметричные зубцы *T*;
- инверсия либо реверсия сегмента *ST*.

Одной из наиболее известных классификаций желудочковых аритмий является классификация B. Lown и M. Wolf (1971).

Классификация желудочковых аритмий (B. Lown и M. Wolf)

- Редкие одиночные мономорфные экстрасистолы (< 30 в 1 ч)
- Частые экстрасистолы (> 30 в 1 ч)
- Полиморфные экстрасистолы
- Повторные формы экстрасистол (4А — парные, 4Б — групповые (включая эпизоды ЖТ))
- Ранние желудочковые экстрасистолы (типа «*R* на *T*»)

PA01-02_2012.indb 19 27.02.2012 15:48:39

Предполагалось, что высокие градации экстрасистол (классы 3–5) являются наиболее опасными. Однако в дальнейших исследованиях было установлено, что клиническое и прогностическое значение экстрасистолии (и парасистолии) практически целиком определяется характером основного заболевания, степенью органического поражения сердца и функциональным состоянием миокарда. У лиц без признаков поражения миокарда с нормальной сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) > 50%) экстрасистолия, включая эпизоды неустойчивой ЖТ и даже непрерывно-рецидивирующей тахикардии, не влияет на прогноз и не представляет опасности для жизни. У больных с органическим поражением миокарда наличие экстрасистолии считается дополнительным прогностически неблагоприятным признаком. Но даже в этих случаях экстрасистолы не имеют самостоятельного прогностического значения, а являются отражением степени поражения миокарда и дисфункции ЛЖ.

В связи с этим в 1983 г. J.T. Bigger предложил прогностическую классификацию желудочковых аритмий.

Прогностическая классификация желудочковых аритмий (J.T. Bigger)

- Безопасные аритмии — любые экстрасистолы и эпизоды неустойчивой ЖТ, не вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц без признаков органического поражения сердца
- Потенциально опасные аритмии — желудочковые аритмии, не вызывающие нарушений гемодинамики, у лиц с органическим поражением сердца
- Опасные для жизни аритмии («злокачественные аритмии») — эпизоды устойчивой ЖТ, желудочковые аритмии, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики, или фибрилляция желудочков. У больных с опасными для жизни желудочковыми аритмиями, как правило, имеется выраженное органическое поражение сердца

Для пациентов с ИБС наиболее неблагоприятным для прогноза является наличие желудочковых нарушений ритма у больных, перенесших ИМ, и у лиц с застойной СН (ЗСН) (ФВ ЛЖ < 40%). Так, выявление политопных желудочковых экстрасистол или коротких эпизодов ЖТ у пациентов с хронической СН (ХСН) повышает риск развития внезапной кардиальной смерти на 33–47%, подавляющее большинство всех случаев которой у данной категории больных обусловлено фатальными желудочковыми тахиаритмиями. Из них 62% составляет устойчивая ЖТ, 8% — первичная фибрилляция желудочков, 13% — приходится на долю torsades de pointes. Кроме того, при ЗСН (при которой компенсаторные возможности механизма Франка — Старлинга ограничены) частые и групповые экстрасистолы могут вызывать снижение минутного объема крови, а у больных, перенесших инфаркт, нарушения внутрисердечной гемодинамики, вызываемые частой экстрасистолией, могут сопровождаться также существенным уменьшением коронарного кровотока и развитием ишемии миокарда.

Еще более прогностически неблагоприятным нарушением ритма, чем желудочковые экстрасистолы, является ЖТ. Ее результатом зачастую являются эпизоды потери сознания, коллапсы и ИМ.

По определению ЖТ — частый и в основном регулярный ритм, характеризующийся наличием на ЭКГ трех или более комплексов, исходящих из:

а) сократительного миокарда желудочков;

б) сети Пуркинье;

в) ножек пучка Гиса.

Причиной развития ЖТ в 85% является ишемическое поражение миокарда.

Расширенные и деформированные комплексы *QRS* при ЖТ имеют вид, характерный для блокады одной из ножек пучка Гиса: комплексы, напоминающие блокаду правой ножки, свидетельствуют о наличии эктопического очага в ЛЖ, левой — в правом желудочке.

Согласно современным представлениям по ЭКГ-признакам, ЖТ подразделяют на:

1) неустойчивые (от 3 комплексов до 30 с); устойчивые (> 30 с);

2) мономорфные (ЖТ со стабильной графикой комплекса *QRS*); полиморфные (ЖТ с различными или мультиформными комплексами *QRS* и длиной цикла в диапазоне 600–180 мс);

3) «bundle branch» реципрокная тахикардия (ЖТ по механизму re-entry с вовлечением системы волокон Гиса — Пуркинье, обычно имеющая графику блокады левой ножки пучка Гиса, чаще отмечается при кардиомиопатиях);

4) «двунаправленная» (ЖТ, имеющая графику изменяющих направленность вдоль фронтальной оси комплексов *QRS*, преимущественно ассоциируется с дигиталисной интоксикацией);

5) «torsades de pointes» («веретенообразная» ЖТ, развивающая при удлинении интервала *Q–T*, имеющая графику изменяющих полярность относительно изолинии комплексов *QRS* с неустойчивым интервалом сцепления);

6) трепетание желудочков (тахикардия с мономорфными желудочковыми комплексами, не имеющими изолинии между сокращениями, регулярная — колебания длительности *R–R* не превышают 30 мс с частотой около 300 сокращений желудочков в 1 мин);

7) фибрилляция желудочков — ускоренный (> 300 в 1 мин) нерегулярный желудочковый ритм с комплексами различной формы, длины и амплитуды.

По механизму развития ЖТ бывают:

- реципрокные;
- очаговые автоматические;
- очаговые триггерные.

PA01-02_2012.indb 20 27.02.2012 15:48:39

Диагностика ЖТ у пациентов с ИБС основывается на использовании инструментальных методов, поскольку короткие пароксизмы ЖТ могут не иметь клинических признаков либо проявляться не типичными симптомами — одышкой, головокружением либо потерей сознания, болью за грудиной. Учитывая, что ЖТ при ИБС асоциирована с повышенным риском внезапной смерти, одновременной с диагностикой ЖТ и определением ее характера, проводится стратификация риска внезапной кардиальной смерти.

Основные диагностические методы для выявления желудочковых нарушений ритма:

- ЭКГ в покое (форма, ширина комплексов, длина интервалов);
- нагрузочные тесты (индукция желудочковых нарушений ритма либо ишемических изменений миокарда в ответ на нагрузку);
- суточное мониторирование ЭКГ (наличие и характер нарушений ритма, эпизодов ишемии, колебания интервала *Q–T*, альтернация зубца *T*, изменение сегмента *ST*);
- изучение вариабельности сердечного ритма, ЭКГ высокого разрешения (наличие поздних потенциалов желудочков);
- эхокардиография или позитронная эмиссионная компьютерная томография, в том числе с использованием фармакологических нагрузочных стресс-тестов (с целью выявления зон гипокинезии, гибернации, изучения размеров полостей, толщины стенок, сократимости миокарда);
- коронарная ангиография (с целью изучения характера поражения коронарных артерий);
- электрофизиологическое исследование:
  - у пациентов, перенесших ИМ с клиническими симптомами, возможного наличия ЖТ;
  - для диагностики механизма развития ЖТ;
  - для стратификации риска кардиальной смерти у пациентов, перенесших ИМ с ФВ ЛЖ < 40%, имеющих эпизоды неустойчивой ЖТ.

Следует помнить, что регистрация поздних желудочковых потенциалов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ < 40% указывает на 30–40% риск появления опасных желудочковых аритмий или внезапной смерти. В целом пациенты, перенесшие ИМ, относятся к наиболее прогностически неблагоприятной категории, риск развития внезапной смерти у которых при наличии желудочковых нарушений ритма повышается в несколько раз.

Дифференцировать ЖТ следует с наджелудочковой тахикардией (НЖТ) с аберрацией (необычным проведением импульса по желудочкам), так как оба этих нарушения ритма проявляются в виде тахикардии с регулярными широкими комплексами *QRS*. Причинами аберрации являются блокада ветви пучка Гиса и проведение суправентрикулярного импульса по добавочному внеузловому предсердно-желудочковому пути. Клиническая значимость дифференциальной диагностики не вызывает сомнений из-за различий в прогнозе и наличии разных подходов к лечению НЖТ и ЖТ. Обычно она проводится на основании анализа поверхностной ЭКГ, но в сложных случаях приходится прибегать к внутрисердечному электрофизиологическому исследованию.

Лечение желудочковых нарушений ритма

Основной целью лечения желудочковых нарушений ритма у пациентов с ИБС является увеличение продолжительности жизни больного. В связи с этим подходы к терапии данной категории пациентов условно могут быть разделены на:

- лечение основного заболевания;
- стабилизацию гемодинамики;
- купирование проявлений желудочковой аритмии;
- профилактику развития повторных эпизодов нарушений ритма.

Средства для лечения желудочковых нарушений ритма в свою очередь подразделяются на:

- медикаментозные (антиаритмические препараты);
- инструментальные (кардиовертеры-дефибрилляторы, искусственные водители ритма);
- хирургические (абляция, реваскуляризация).

Указанные методы в зависимости от клинической ситуации используются как самостоятельно, так и сочетанно.

Безусловно, первоочередным, наиболее доступным и широко используемым в практической медицине методом лечения желудочковых нарушений ритма является медикаментозный.

Следует отметить, что первоочередной задачей терапии пациентов с ИБС с желудочковыми нарушениями ритма любого характера является лечение основного заболевания. Приступая к ведению таких больных, в первую очередь необходимо произвести коррекцию основных факторов риска, отягощающих течение ИБС (артериальной гипертензии, дислипидемии, курения, сахарного диабета) и назначить препараты, доказанно улучшающие прогноз у пациентов с ИБС (антитромбоцитарные, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины) либо прогноз ХСН (β-адреноблокаторы, иАПФ, антагонисты альдостерона).

Эффективность данных видов терапии у больных с желудочковыми нарушениями ритма доказана результатами значительного количества крупных многоцентровых исследований. Так, показано, что у больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ отмечается снижение риска внезапной смерти при уменьшении повышенной активности нейрогуморальных систем с помощью иАПФ трандалоприла, который также обладает антиаритмическим эффектом (исследование TRACE — TRAndolapril Cardiac Evaluation). В метаанализе 15 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением иАПФ длительностью > 6 нед, в которых помимо других конечных точек регистрировались случаи

PA01-02_2012.indb 21 27.02.2012 15:48:39

внезапной смерти, было показано, что иАПФ достоверно (на 20%, $p < 0,001$) снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ.

Еще более убедительны данные, полученные относительно β-адреноблокаторов. В метаанализе 31 клинического исследования с применением β-адреноблокаторов, в 13 из которых были данные о частоте внезапной сердечной смерти, показано, что использование β-блокаторов (n = 7219) приводило к снижению частоты внезапных сердечных смертей на 43–51% по сравнению с лицами (n = 6956), не получавшими β-адреноблокаторы. Согласно результатам 6 рандомизированных исследований, применение пропранолола, алпренолола, практолола и тимолола у больных, перенесших инфаркт, приводило к снижению частоты внезапной смерти на 25–100%, в то время как окспренолол, возможно, благодаря внутренней симпатомиметической активности, не обладал таким эффектом (European Infarction Study). Доказана и способность этих препаратов значительно уменьшать количество сложных форм желудочковых экстрасистол (Lichstein E. et al.).

Вторым этапом лечения пациентов с желудочковыми нарушениями ритма является назначение антиаритмических препаратов.

Антиаритмические препараты

Наиболее широко известна классификация антиаритмических препаратов, предложенная E.M. Vaughan Williams (1969; 1984) и дополненная D. Harrison (1979):

- I класс — блокаторы натриевых каналов;
- II класс — блокаторы β-адренергических рецепторов;
- III класс — препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия и рефрактерность миокарда (блокаторы калиевых каналов);
- IV класс — блокаторы кальциевых каналов.

Подавляющее большинство антиаритмических препаратов относится к I классу. По предложению D. Harrison (1979), препараты I класса были дополнительно разделены на три подкласса: IA, IB и IC.

Все препараты I класса замедляют скорость деполяризации и скорость проведения в миокарде предсердий и желудочков. Наиболее отчетливо это действие выражено у антиаритмических препаратов класса IC. Препараты класса IB оказывают минимальное влияние на скорость деполяризации, а антиаритмические препараты класса IA занимают промежуточное положение. При этом препараты класса IA замедляют реполяризацию — увеличивают продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период, препараты класса IB могут слегка ускорить реполяризацию, а класса IC почти не оказывают влияния на процесс реполяризации миокарда (хотя удлиняют эффективный рефрактерный период предсердий при их высокой частоте сокращений, например при фибрилляции предсердий). Таким образом, в зависимости от воздействия на скорость деполяризации и реполяризации препараты I класса подразделяют на:

- IA — умеренное замедление скорости деполяризации и реполяризации;
- IB — минимальное замедление скорости деполяризации и ускорение реполяризации;
- IC — максимальное замедление скорости деполяризации и минимальное влияние на реполяризацию.

На ЭКГ замедление скорости деполяризации проявляется в виде расширения зубца *P* и комплекса *QRS*. Замедление реполяризации желудочков на ЭКГ проявляется в виде удлинения интервала *Q–T*.

Классификация антиаритмических препаратов E.M. Vaughan Williams не является совершенной и имеет ряд существенных недостатков. Наиболее значимым из них является то, что их действие на организменном уровне нередко заметно отличается от воздействия на клеточном (кардиомиоциты), выявленного экспериментально: различные патологические состояния значительно изменяют электрофизиологические свойства миокарда и характер влияния антиаритмических препаратов, многие из них проявляют свойства нескольких или даже одновременно всех классов. Поэтому предпринимались неоднократные попытки дополнения и пересмотра классификации антиаритмических препаратов, создания новых классификаций на основе теоретических разработок, данных экспериментальных и клинических исследований, практического опыта лечения аритмий.

Одной из попыток создания более совершенной классификации антиаритмических препаратов является так называемый «Сицилианский гамбит». Ведущие специалисты по аритмиям собрались в Сицилии и предприняли попытку связать воедино данные теоретических, экспериментальных и клинических исследований, весь спектр знаний о механизмах возникновения аритмий и действии антиаритмических препаратов. Свой доклад они назвали «Сицилианский гамбит» (Сицилия, 1990) (по аналогии с «Королевским гамбитом» в шахматах, использование которого предоставляет шахматисту «широкий выбор агрессивных действий»). В «Сицилианском гамбите» обобщены и систематизированы все собранные к настоящему времени сведения о действии антиаритмических препаратов (в том числе на клеточном и субклеточном уровнях). Каждый препарат имеет свое собственное место — с учетом всех особенностей его действия. К сожалению «Сицилианский гамбит» не получил широкого практического внедрения, так как его авторы только систематизировали термины и определения в уже известных схемах лечебных мероприятий. Предложенный в обсуждаемом докладе подход направлен скорее на повышение эффективности дальнейших научных исследований по проблеме нарушений ритма сердца и может способствовать пониманию различных аспектов проблемы

PA01-02_2012.indb 22 27.02.2012 15:48:39

медикаментозного лечения аритмий. Известный аритмолог R.N. Fogoros (1997) так определил роль «Сицилианского гамбита»: «Нельзя сказать, что «Сицилианский гамбит» непригоден для практики. Когда механизмы аритмий будут определены более четко, знание конкретных свойств определенных препаратов может помочь в прогнозировании эффективности фармакологической терапии (что и ставили своей целью авторы «Сицилианского гамбита»). К тому же такая табличная система определенно полезна для проведения исследований. Система Vaughan Williams (со всеми своими ограничениями) все же остается наиболее полезным средством классификации антиаритмических препаратов».

Приступая к назначению антиаритмических препаратов, необходимо помнить, что единичные мономорфные желудочковые экстрасистолы, не вызывающие нарушение гемодинамики и коронарного кровообращения, лечения не требуют; для этих пациентов первоочередным является лечение основного заболевания.

Относительно лиц с потенциально опасными либо клинически значимыми аритмиями (согласно результатам значительного количества международных исследований, объединенных в рекомендации Европейского общества кардиологов) выбор антиаритмических препаратов ограничен β-адреноблокаторами, амиодароном и соталолом.

В целом последовательность подбора антиаритмических препаратов у больных с органическим заболеванием сердца при лечении рецидивирующих аритмий, включая экстрасистолию, можно представить в следующем виде:

- β-адреноблокатор;
- амиодарон или соталол;
- амиодарон + β-адреноблокатор;
- комбинации препаратов:
  - β-адреноблокатор + препарат класса I;
  - амиодарон + препарат класса IC;
  - соталол + препарат класса IC;
  - амиодарон + β-адреноблокатор + препарат класса IC.

Первым препаратом выбора для лечения желудочковых нарушений ритма при неэффективности β-адреноблокаторов у лиц с органическим поражением миокарда является амиодарон. Ряд контролируемых исследований показал безопасность и эффективность амиодарона у больных с бессимптомными желудочковыми аритмиями высокого риска. Эффективно купируя желудочковую экстрасистолию, он не оказывал отрицательного влияния на общую летальность у больных, перенесших ИМ (ФВ 20–45%; с 3 и более желудочковыми экстрасистолами в 1 ч) (испанское исследование внезапной смерти — Spanish Study on Sudden Death (SSSD)). Как показали результаты канадского исследования эффективности амиодарона при бессимптомных желудочковых аритмиях у пациентов, перенесших ИМ, (CAMIAT — Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial), прием препарата в течение 2 лет в поддерживающей дозе 200 мг/сут у больных, имевших 10 и более желудочковых экстрасистол или 1 и более эпизодов нестойкой ЖТ за 1 ч, приводил к подавлению желудочковых аритмий к 4-му месяцу у 84%, в то время как эффект в группе плацебо составил 35%. Это сопровождалось лишь снижением частоты нефатальной фибрилляции желудочков и смертельных исходов от тахиаритмии (с 6 до 3,3%, то есть на 45%, $p < 0,03$), преимущественно за счет больных, принимавших одновременно β-адреноблокаторы. Подобные результаты — снижение риска фатальных и потенциально фатальных желудочковых аритмий без существенных изменений общей летальности — были получены в EMIAT — Европейском исследовании амиодарона у пациентов, перенесших ИМ с дисфункцией ЛЖ (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). Хотя ни в одном из исследований вследствие относительно небольшого количества наблюдений не выявлено статистически достоверного влияния амиодарона на общую летальность, метаанализ их результатов у пациентов, перенесших ИМ (8 исследований), и у лиц с ЗСН (5 исследований), имевших в среднем 18 желудочковых экстрасистол в 1 ч и ФВ 31%, продемонстрировал ее уменьшение на 13% ($p = 0,03$) за счет снижения частоты внезапной смерти на 29% ($p = 0,0003$). При этом эффект амиодарона не зависел от частоты желудочковых экстрасистол, величины ФВ и класса ЗСН по классификации NYHA (ATMA).

В рандомизированном исследовании BASIS, выполненном в г. Базеле, F. Burkhardt и соавторы (1990) показали большую эффективность амиодарона по сравнению с препаратами I класса (главным образом хинидином и мексилетином) у больных, перенесших ИМ, со сложными формами желудочковой экстрасистолии — III и IV классов по B. Lown. Амиодарон назначали эмпирически в дозе 200 мг/сут, а антиаритмические препараты I класса подбирали под контролем данных холтеровского мониторирования ЭКГ. Через 1 год от начала лечения общая летальность у пациентов, получавших амиодарон, оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе больных, у которых специальное антиаритмическое лечение не проводилось, и которые принимали индивидуализированную антиаритмическую терапию. В последней группе больных она была такой же, как и в контрольной.

Улучшение прогноза у больных с желудочковой экстрасистолией высокого риска, получавших амиодарон, вероятно, связано с его минимальным проаритмическим действием, способностью оказывать модулирующее влияние на такие триггеры аритмий, как ишемия миокарда и повышение активности симпатико-адреналовой системы, а также с практически полным отсутствием кардиодепрессивного эффекта. Так, в исследовании CHF-STAT (Massie B. et al., 1966) к концу 2 года от начала

PA01-02_2012.indb 23 27.02.2012 15:48:39

лечения амиодароном больных с ЗСН уровень ФВ повысился в среднем на 42%.

В то же время из-за побочных эффектов (главным образом гипо- и гипертиреоза) лечение амиодароном прекращают почти 40% больных, что примерно на 30% больше, чем при приеме плацебо (EMIAT, 1997; CAMIAT, 1997).

Учитывая представленные результаты контролированных исследований, подавление желудочковой экстрасистолии как бессимптомной, так и симптоматичной, включая желудочковую экстрасистолию высокой степени у больных, перенесших ИМ, с помощью эмпирического назначения препаратов IA, IB и IC классов и d-соталола не рекомендуют. Препаратами выбора для лечения таких больных являются β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности. Соблюдая меры предосторожности, именно с них целесообразно начинать антиаритмическую терапию даже у больных с низким уровнем ФВ.

С учетом результатов исследования ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring), проведенного у больных, перенесших потенциально фатальные желудочковые аритмии, альтернативой амиодарону может служить соталол-рацемат, отличающийся от d-соталола наличием дополнительных (β-адреноблокирующих) свойств. При неэффективности или невозможности применения этих препаратов у больных с плохой переносимостью экстрасистолии дальнейшая тактика определяется индивидуально.

Относительно препаратов I класса, как показали исследования, проведенные у больных, перенесших ИМ, эмпирическая антиаритмическая терапия препаратами I класса, обеспечивающая купирование сложных форм и значительное уменьшение общего количества экстрасистол (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), не только не снижает риск неблагоприятного исхода, но и способна существенно ухудшать прогноз. Наиболее важным из этих исследований является многоцентровое контролируемое исследование эффективности подавления сердечных аритмий CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), которое показало, что применение энкаинида (по 35–50 мг 3 раза в сутки) или флекаинида (по 100–150 мг 2 раза в сутки) в течение в среднем 10 мес, несмотря на хороший непосредственный антиаритмический эффект, приводило к повышению частоты смерти от аритмии до 4,5% по сравнению с 1,2% в группе больных, получавших плацебо, и общей летальности — соответственно до 7,7 и 3% (Epstein A. et al.). По этой причине было преждевременно прекращено и исследование CAST-II, в котором сравнивали эффективность морицизина (по 200 мг 3 раза в сутки) и плацебо (CAST-II Investigators). К сходному выводу пришли K. Teo и соавторы при метаанализе результатов 59 рандомизированных исследований эффективности препаратов IA класса (хинидина, новокаинамида, дизопирамида и морицизина), IB класса (лидокаина, мексилетина, токаинида и фенитоина) и IC класса (энкаинида, флекаинида и апринди-на). Применение этих препаратов по сравнению с использованием плацебо у 23 229 больных, перенесших ИМ с бессимптомными или малосимптомными желудочковыми аритмиями, сопровождалось повышением общей летальности на 14% (p = 0,03). Отрицательные результаты эмпирического применения антиаритмических препаратов IA, IB и IC классов обусловлены, по-видимому, их проаритмическим эффектом вследствие удлинения интервала *Q–T* и увеличения амплитуды последеполяризаций, а также кардиодепрессивным действием.

Для повышения антиаритмической эффективности и снижения риска возникновения побочных явлений возможны комбинации препаратов IA и IB классов или препаратов I класса с β-адреноблокаторами. Для лечения пациентов с выраженной систолической дисфункцией миокарда препараты I класса не применяются.

Лечение желудочковых тахикардий

Терапия ЖТ у пациентов с ИБС включает применение антиаритмических препаратов (β-адреноблокаторов, амиодарона), постановку кардиовертера-дефибриллятора, проведение абляции, хирургического лечения и реваскуляризации.

Выбор тактики и метода ведения пациента зависит от особенностей клинического течения заболевания, состояния гемодинамики и наличия признаков острого повреждения миокарда.

Безусловно, первоочередным методом лечения ЖТ у пациентов с ИБС является лечение основного заболевания, стабилизация клинического течения ИБС, профилактика развития инфаркта и СН (GESICA и CHF-STAT).

Препаратами первого выбора являются β-адреноблокаторы, которые при неэффективности применяют сочетанно с амиодароном. Эффективность данной комбинации у больных, перенесших ИМ, была подтверждена результатами двух крупных исследований EMIAT и CAMIAT, согласно которым частота сердечной смерти, а также аритмической смерти плюс частоты проведения реанимационных мероприятий в связи с остановкой сердца достоверно реже отмечались у больных, получавших β-блокаторы и амиодарон, чем при применении только амиодарона или плацебо. Амиодарон также является препаратом выбора для лечения пациентов с СН.

Соталол целесообразно применять для снижения частоты развития ЖТ у пациентов с дисфункцией ЛЖ, имеющих в анамнезе ИМ, в случае неэффективности монотерапии β-адреноблокаторами и амиодароном.

Более агрессивной является тактика ведения пациентов с желудочковыми тахиаритмиями и дисфункцией ЛЖ, имеющих в анамнезе ИМ. Проведение коронарной реваскуляризации достоверно снижает смертность пациентов этой категории.

PA01-02_2012.indb 24 27.02.2012 15:48:39

Эффективность этого метода лечения показана у пациентов с хронической ИБС в исследовании хирургического лечения коронарной болезни CASS (Coronary Artery Surgery Study, 1986). При этом наиболее высокая эффективность хирургического лечения отмечена у больных группы высокого риска с трехсосудистым поражением и ЗСН, среди которых частота внезапной смерти при 5-летнем наблюдении составила 9% (при применении только одной медикаментозной терапии — 31%). При наличии аневризмы ЛЖ как морфологического субстрата аритмий типа re-entry для повышения электрической стабильности миокарда и улучшения прогноза показано ее хирургическое иссечение.

Если проведение реваскуляризации невозможно, пациентам, перенесшим ИМ и имеющим выраженную дисфункцию ЛЖ, а также получающим оптимальную медикаментозную терапию, показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора в таких случаях:

- эпизод реанимации в анамнезе после пароксизма желудочковой тахиаритмии;
- пациентам, которые > 40 дней назад перенесли ИМ (ФВ ЛЖ < 30%) и имеют II–III функциональный класс СН по классификации NYHA;
- лицам, имеющим пароксизмы устойчивой ЖТ, приводящей к дестабилизации гемодинамики;
- пациентам, перенесшим ИМ с нормальной сократительной способностью миокарда, имеющих на фоне оптимальной медикаментозной терапии пароксизмы устойчивой ЖТ.

Высокую эффективность в улучшении выживаемости больных с ЖТ при использовании кардиовертеров-дефибрилляторов показало исследование MADIT (Multicenter automatic defibrillator trial), в котором сравнивали эффективность имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов и антиаритмических препаратов (80% больных получали амиодарон) в предотвращении смерти у пациентов с ИБС после ИМ с ФВ < 35% и неустойчивой ЖТ, у которых при электрофизиологическом исследовании индуцировалась устойчивая ЖТ. Испытание было досрочно прекращено из-за более высокой выживаемости больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Важное значение для первичной профилактики смерти имеют результаты исследования MADIT II, в котором продемонстрировано снижение смертности на 31% у больных, перенесших ИМ и имевших ФВ ≤ 30% с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, по сравнению с группой подобных больных, получавших традиционную медикаментозную терапию (β-блокаторы, иАПФ и др.).

В случае частых пароксизмов ЖТ у пациентов с установленным дефибриллятором рекомендуется дополнительное лечение, включающее абляцию либо хирургическую резекцию возможных эктопических очагов.

При невозможности имплантации кардиовертера и проведения хирургического лечения пациентам с дисфункцией ЛЖ, перенесшим ИМ, при наличии стабильной гемодинамики для длительного лечения назначают амиодарон.

Лицам с выраженной СН (ФВ ЛЖ < 35%), III–IV функциональным классом СН по классификации NYHA, имеющим ширину комплекса *QRS* > 160 мс (или 120 мс при выраженных признаках желудочковой диссинхронии) в отсутствие дефибриллятора устанавливается бивентрикулярный электрокардиостимулятор.

У больных, перенесших инфаркт, с сохраненной сократительной способностью миокарда вместо постановки кардиовертера-дефибриллятора может быть проведена катетерная абляция или назначен амиодарон.

Профилактическая эффективность антиаритмических препаратов у пациентов с неустойчивой бессимптомной ЖТ не доказана.

Антиаритмические препараты IC класса у пациентов, перенесших ИМ, применять не следует.

Лечение отдельных видов желудочковых тахикардий

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых аритмий, подходы к купированию отдельных видов ЖТ с доказанным отсутствием признаков острого коронарного события следующие:

Мономорфная ЖТ:

- гемодинамически нестабильным пациентам преимущественно рекомендована кардиоверсия;
- при стабильной гемодинамике пароксизм мономорфной ЖТ может быть купирован внутривенным введением новокаинамида;
- при неэффективности кардиоверсии, повторных пароксизмах тахикардии после введение новокаинамида и нестабильной гемодинамике пациенту рекомендовано введение амиодарона;
- при тахикардии, рефрактерной к введению антиаритмических препаратов и кардиоверсии для купирования пароксизмов ЖТ может быть рекомендована трансвенозная катетерная установка дефибриллятора.

Применение лидокаина для купирования устойчивой моноформной ЖТ оправдано при развитии нарушения ритма на фоне острого коронарного события (ишемии или инфаркта).

Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) не следует применять для купирования пароксизмов ЖТ с широкими комплексами, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе дисфункцию миокарда.

Для профилактики рецидивирующей мономорфной ЖТ у пациентов с ИБС применяются β-адреноблокаторы, амиодарон, соталол.

Полиморфная ЖТ. При нестабильной гемодинамике для купирования пароксизма полиморфной ЖТ показана кардиоверсия.

Для купирования повторных пароксизмов ЖТ у пациентов с ИБС рекомендовано применение β-адреноблокаторов.

PA01-02_2012.indb 25 27.02.2012 15:48:39

Во время острой коронарной ишемии купирование пароксизма полиморфной ЖТ производится с помощью лидокаина, а также решается вопрос о проведении коронарографии и реваскуляризации.

«*Torsades de pointes*» *ЖТ*. При данном типе тахикардии отменяется любая сопутствующая терапия, способная потенцировать развитие тахикардии и проводится коррекция электролитных нарушений.

Препаратом выбора для купирования тахикардии «torsades de pointes» является магния сульфат.

В острых ситуациях при нестабильной гемодинамике, блокадах и брадикардии рассматривается вопрос о постановке временного или постоянного кардиовертера-дефибриллятора.

У пациентов с повторной «torsades de pointes» на фоне синусовой брадикардии может быть целесообразным сочетание β-адреноблокаторов и имплантация электрокардиостимулятора.

При наличии повторных паузозависимых пароксизмов тахикардии «torsades de pointes» без удлинения интервала $Q–T$ для купирования пароксизмов может быть применен изопротеренол. При наличии удлиненного $Q–T$ более целесообразно применение лидокаина или мексилетина.

Также для профилактики пароксизмов может быть полезным введение препаратов калия до достижения уровня плазмы крови 4,5–5 ммоль/л.

Непрерывная ЖТ. При развитии ЖТ на фоне острого ИМ показана немедленная реваскуляризация, применение β-адреноблокаторов, новокаинамида или амиодарона.

Для купирования повторных пароксизмов или непрекращающейся ЖТ следует применять амиодарон либо новокаинамид. При высокой частоте тахикардии целесообразно сочетанное назначение β-адреноблокатора и амиодарона. Некоторым пациентам с частыми повторными пароксизмами ЖТ либо не купирующейся непрерывной тахикардии могут быть показаны сверхчастая стимуляция, общая либо спинальная анестезия.

В заключении хотелось бы отметить, что в работе над статьей обобщены результаты большого количества международных исследований, данные Европейских рекомендаций по лечению больных с нарушениями сердечного ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти, которые показывают, что лечение желудочковых нарушений ритма у пациентов с ИБС является сложной клинической проблемой, которая на сегодня не решена окончательно. Чаще всего тактика ведения таких больных избирается индивидуально, исходя из клинической картины заболевания, состояния пациента, опыта и знаний врача и главного принципа медицины — не навредить пациенту.

АНОНС

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України
Українська асоціація нефрологів
Національний нирковий фонд
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин В.П. Комісаренка»

Міждисциплінарний конгрес

Всесвітній день нирки
«Віддаси нирку — збережеш життя»
(«Donate — Kidneys for Life — Receive»)

1–2 березня 2012 року, м. Київ
(Конгрес внесено до Реєстру конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій у 2012 р.)

У роботі Конгресу візьмуть участь провідні спеціалісти з нефрології, трансплантології, ендокринології та кардіології з України.

Мови симпозіуму: українська, російська, англійська.
Презентація — мультимедійна.
Виставка у фойє перед актовим залом.
Реєстрація делегатів та гостей Конгресу розпочинається 1 березня 2012 р. о 12 год
у холі конференц-залу ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України.

Відкриття — 1 березня 2012 р. о 13 год. *Закриття* — 2 березня 2012 р. о 14 год.

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ.

Оргкомітет: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська, 17В, ДУ «Інститут нефрології НАМН України»;
Тел./факс: (044) 455-93-86, (044) 512-64-74; (044) 455-93-77

PA01-02_2012.indb 26 27.02.2012 15:48:39

А.Н. Беловол, И.И. Князькова, Л.В. Шаповалова,
Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковская городская больница № 28

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)

Системные васкулиты — группа заболеваний, для которых характерно развитие ишемии и некроза тканей вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию) [1, 2]. Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, однако в последние годы отмечена тенденция к повышению их распространенности [3]. На долю первичных системных некротизирующих васкулитов приходится от 0,4 до 14 случаев и более на 100 тыс. населения [2].

Классификация системных васкулитов по калибру пораженных сосудов [4]

Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра
- Пурпура Шенлейна — Геноха
- Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
- Микроскопический полиангиит (полиартериит)*
- Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра
- Гранулематоз Вегенера (ГВ)
- Синдром Черджа — Стросс

Преимущественное поражение сосудов среднего калибра
- Узелковый полиартериит
- Болезнь Кавасаки

Преимущественное поражение сосудов крупного калибра
- Гигантоклеточный (височный) артериит
- Артериит Такаясу

Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра)
- Болезнь Бехчета
- Облитерирующий тромбангиит

Согласно существующим классификациям [4, 5] и рекомендациям Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Северная Каролина, США, 1993) [6], системные васкулиты подразделяют в зависимости от калибра пораженных сосудов.

Предпринимались попытки создания классификации васкулитов по патогенезу, но в связи с участием нескольких механизмов, часто сходных или сочетающихся, широкого распространения такая классификация не получила [7]. Тем не менее классификация, основанная на иммунных механизмах развития системных васкулитов [8], имеет большое клиническое значение.

Классификация васкулитов по патогенезу [8]

Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами
- Пурпура Шенлейна — Геноха
- Васкулит при системной красной волчанке и ревматоидном артрите
- Инфекционные васкулиты
- Болезнь Бехчета
- Криоглобулинемический васкулит
- Сывороточная болезнь
- Паранеопластический васкулит

Васкулиты, ассоциированные с орган-специфическими антителами
- Синдром Гудпасчера
- Болезнь Кавасаки

АНЦА-ассоциированные васкулиты*
- ГВ
- Микроскопический полиартериит
- Синдром Черджа — Стросс
- Узелковый периартериит
- Лекарственные васкулиты

Клеточно-опосредованные
- Болезнь Хортона
- Болезнь Такаясу
- ГВ

Примечание: * — АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

PA01-02_2012.indb 27 27.02.2012 15:48:41

ГВ (гранулематозный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов) — редкое заболевание неустановленной этиологии с полиорганными поражениями, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и признаками васкулита аутоиммунного генеза, поражающего преимущественно сосуды малого калибра. Первый случай заболевания отмечен в 1897 г. Питером Макбрайдом. В 1931 г. Клингер описал клинический случай у 70-летнего врача с артритом, экзофтальмом, воспалением верхних дыхательных путей, седловидной деформацией носа, гломерулонефритом и поражением легких. Однако сам Клингер рассматривал приведенное им клиническое наблюдение как форму узелкового периартериита, а не как самостоятельную нозологическую единицу.

В 1936 г. Фридрих Вегенер опубликовал результаты клинических и гистологических обследований трех пациентов с аналогичными симптомами и признаками с выделением самостоятельной нозологической и патоморфологической форм, благодаря чему заболевание стали называть его именем. В 1954 г. Гудман и Чарг выделили триаду патологических признаков ГВ, характеризующих заболевание и включающих:

1) системный некротизирующий васкулит;

2) некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей;

3) некротизирующий гломерулонефрит.

В последние годы Американская коллегия ревматологов, Европейская антиревматическая лига, а также Американское общество нефрологов рекомендуют постепенное изменение названия заболевания в соответствии с его этиопатогенезом. В качестве альтернативы рекомендуется такое название — гранулематоз с полиангиитом (сокращенно ГПА), которое уже используется в медицинской литературе.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности заболевания нет. В США распространенность ГВ в популяции оценивается на уровне 25–60 случаев на 1 млн населения, заболеваемость — 3–12 случаев на 1 млн человек [5]. Первичные системные васкулиты дебютируют в различном возрасте, что зависит от многих факторов (пол, национальная принадлежность, наследственность и др.). ГВ отмечается в любом возрасте, но чаще в 40–65 лет. Очень редко заболевание выявляют в детском возрасте [9]. Считается, что заболевание одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин. В то же время имеются данные о том, что в европейской популяции ГВ несколько чаще выявляется у мужчин в соотношении мужчины/женщины 1,5 : 1 [10]. По данным российских исследователей [11], ГВ наблюдался в 1,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин.

Этиология и патогенез

ГВ характеризуется наличием васкулита малых и средних сосудов, «географическим» некрозом (см. ниже) и гранулематозным воспалением, особенно дыхательных путей. Начальные патологические образования — гранулемы — образованы в основном клеточными элементами, формирующимися в результате иммунных процессов. По-видимому, к формированию гранулемы причастны неблагоприятные экологические факторы, а также инфекции дыхательных путей. Вероятно, существует сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и организмом человека, включая наследственную предрасположенность. Повреждение тканей ассоциируется с активацией клеточных иммунных реакций и воспалительных процессов.

Существенный шаг вперед в понимании патогенеза системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра был сделан в 80-х годах XX века, когда J. Savige и соавторы сообщили о выявлении антител (АНЦА), связывавшихся с антигенами человеческих нейтрофилов у больных с некротизирующими гломерулонефритами [12]. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела специфично связывались с протеиназой 3 (ПР3), вторые — с миелопероксидазой (МПО). Гомогенное свечение характеризует так называемые аАНЦА, значение которых остается неясным до настоящего времени [13].

Выявление антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов IgA (АНЦА) у большинства пациентов с ГВ подтверждает значение гуморального аутоиммунного ответа. ГВ обычно ассоциируется с выявлением диффузного окрашивания цАНЦА. В качестве антигенов АНЦА при ГВ выступает сериновая протеиназа 3 (ПР3-цАНЦА). Также в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов входят микроскопический полиангиит (полиартериит) и синдром Черджа — Стросс, при которых преимущественно выявляются пАНЦА или МПО-АНЦА.

Патогенетическая роль ПР3-цАНЦА при ГВ подтверждается выявлением этих антител у 80–90% пациентов с ГВ в активной фазе заболевания [14]. Другим аргументом в пользу роли ПР3-цАНЦА в патогенезе ГВ являются данные о том, что рецидиву заболевания предшествует нарастание титра ПР3-цАНЦА [15]. Кроме того, эффективность терапии ритуксимабом, вызывающим существенное истощение популяции β-клеток и таким образом ингибирующим продукцию антител, подтверждает значение АНЦА в патогенезе АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [16].

В эксперименте *in vitro* среди эффектов ПР3-цАНЦА описана активация нейтрофилов, ведущая к образованию активных форм кислорода и секреции эластазы и ПР3, что способствует повреждению тканей [17]. Данные исследования

PA01-02_2012.indb 28 27.02.2012 15:48:41

in vitro подтвердили роль комплемента при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах; предполагается вовлечение АНЦА в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия. В целом указанные процессы ведут к развитию некротического васкулита [18].

Экспериментальные исследования *in vivo* [19] позволили установить, что МПО-АНЦА индуцируют развитие некротического гломерулонефрита и геморрагического капиллярита. В формировании повреждения принимают участие нейтрофилы, а также система комплемента [18].

Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность, на фоне которой действуют инициирующие факторы. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение ГВ у пациентов-носителей золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений [15]. Суперантигены — производные золотистого стафилококка — могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита [20].

Кроме того, в эксперименте на модели у крыс продемонстрировано, что инфицирование грамотрицательными бактериями может стимулировать развитие АНЦА-ассоциированных системных васкулитов у чувствительных индивидуумов [21].

Замечено также, что ГВ чаще болеют люди, родившиеся в средних и северных широтах. Другие факторы, предрасполагающие к ГВ, включают [22, 23]:

- интоксикацию химическими веществами, применяемыми в сельском хозяйстве;
- длительный прием лекарственных средств, особенно антибиотиков;
- воздействие органических растворителей и др.

Клиническая картина

Начало болезни может быть подострым (с развитием клинической симптоматики в течение нескольких недель) или первично-хроническим. Поражение верхних дыхательных путей отмечается у 90% больных с ГВ и часто является первым и в течение длительного времени единственным признаком заболевания наряду с общевоспалительными симптомами (лихорадкой, уменьшением массы тела, повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ)). Эти больные чаще обращаются к ЛОР-специалисту с жалобами на ощущение заложенности носа, проявления синусита, боль в ухе и ухудшение слуха (табл. 1). Данные симптомы обусловлены появлением гранулематозных разрастаний со склонностью к изъязвлениям в носоглотке. Поражаются носовые перегородки, твердое небо, синусы. При поражении хрящей носа носовая перегородка подвергается деструкции с последующей седловидной деформацией носа (рис. 1). При длительном течении заболевания (месяцы) возможно развитие характерных для ГВ эрозий костей пазух носа.

При ГВ развивается кондуктивная и нейросенсорная формы тугоухости. Кондуктивная потеря слуха при ГВ свидетельствует о поражении среднего уха, часто сопровождающемся серозным средним отитом. Гранулематозное воспаление в области среднего уха может также сдавливать седьмой черепной нерв, проходящий рядом со слуховым нервом (восьмой черепной нерв), с развитием пареза мимических мышц лица. Нейросенсорная (кохлеарная) потеря слуха развивается вследствие поражения внутреннего уха и может ассоциироваться с вестибулярной дисфункцией (проявляющейся тошнотой, головокружением, звоном в ушах). Часто при ГВ отмечается смешанная тугоухость, являющаяся результатом кондуктивной и нейросенсорной потери слуха.

Поражение органа зрения. При ГВ отмечаются различные воспалительные поражения глаз (рис. 2). Гранулематоз орбиты (псевдотумор) может привести к экзофтальму и потере зрения вследствие ишемии зрительного нерва. При склерите отмечается светобоязнь, болевые ощущения и покраснение склер. Прогрессирование заболевания обусловливает к развитию некротического склерита, может привести к хроническим язвам склеры и корнеальной оболочки с последующей потерей зрения. Периферический язвенный кератит может приводить к «расплавлению роговицы». При ГВ часто отмечаются эписклерит и конъюнктивит. Причем возникновение последних может быть не только симптомом заболевания, но и первым проявлением его рецидива. Возможно развитие переднего увеита и обструкции назолакримального тракта. При ГВ задний увеит выявляется реже.

Поражение полости рта. Классическими признаками при ГВ являются воспаление десен и язвы языка. Особенностью воспаления десен при ГВ является то, что межзубные сосочки становятся похожими на клубнику — отличительный признак заболевания. Указанные симптомы характеризуются выраженной болезненностью и быстрым улучшением состояния после начала терапии глюкокортикоидами.

Поражение глотки, гортани и трахеи. У некоторых пациентов, чаще у женщин молодого возраста, развивается так называемый подскладочный ларингит с гранулематозным воспалением гортани и трахеи, длительно протекающий бессимптомно и манифестирующий лишь незначительным нарушением фонации, а в последующем — развитием стеноза в подскладочном сегменте, способного привести к острой асфиксии.

Поражение легких является важным признаком ГВ. Отмечается у 80% пациентов с ГВ и

PA01-02_2012.indb 29 27.02.2012 15:48:41

может быть первым признаком заболевания. Клинические симптомы поражения легких включают кашель, (иногда надсадный), кровохарканье, одышку, иногда боль в грудной клетке. У некоторых больных заболевание протекает бессимптомно и выявляется лишь при рентгенографии грудной клетки.

Поражение почек является важным диагностическим признаком ГВ (см. ниже). Изменения со стороны почек отмечаются примерно у 20% пациентов на момент установления диагноза ГВ, их частота существенно увеличивается (до 80%) при прогрессировании заболевания.

Артериальная гипертензия в целом не характерна для ГВ и выявляется редко.

Изменения со стороны других органов и систем. Неспецифические артралгии и выраженные артриты часто отмечаются на ранних стадиях ГВ. При ГВ наблюдаются мигрирующие артралгии или полиартрит от крупных суставов нижних конечностей до мелких суставов верхних конечностей без развития стойкой деформации. Иногда при ГВ выявляется ишемия и гангрена пальцев в результате воспаления средних пальцевых артерий.

Поражение кожных покровов наблюдается довольно редко. Кожные проявления при ГВ включают признаки, характерные для кожных васкулитов: пальпируемая пурпура, папулы, язвы, везикулы и буллы. Осмотр кожных покровов должен включать тщательное обследование узлов. Так, гранулемы Черджа — Стросс (кожные внесосудистые некротические гранулемы), как правило, локализуются на разгибательных поверхностях локтей и других

Таблица 1. Клинические проявления ГВ

Локализация процесса	Клинические симптомы
Поражение носа	Устойчивая ринорея, гнойно-кровянистые выделения из носа, носовые кровотечения, затруднение носового дыхания, сухие корки коричневого цвета в полости носа, ухудшение обоняния вплоть до его отсутствия, перфорация носовой перегородки, формирование седловидной деформации носа
Синусы (пазухи) носа	Синусит с рентгенологическими признаками разрушения костей, в частности стенок верхнечелюстной пазухи
Поражение органа слуха	Снижение слуха вследствие гранулематозного воспаления среднего уха, возможно разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости, снижение слуха вследствие облитерирующего и оссифицирующего лабиринтита
Полость рта	Гиперпластический гингивит, язвы языка и полости рта, редко — повреждения неба
Орган зрения	Конъюнктивит, склерит (часто некротический), эписклерит, передний увеит, обструкция назолакримального тракта, гранулематоз орбиты (псевдотумор) проявляется экзофтальмом, ограничением подвижности глазного яблока, кератитом, хемозом (отек конъюнктивы) и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой
Вовлечение глотки, гортани и трахеи	Боль в горле, охриплость голоса, стридорозное дыхание, субглоточный стеноз
Легкие	Кашель (иногда надсадный), боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье. У некоторых больных изменения выявляются только при рентгенографии грудной клетки. Возможно присоединение диффузного альвеолита с массивным легочным кровотечением. Поражение бронхиол приводит к нарушению бронхиальной проходимости и вторичной бронхиальной астме. Бронхиальная обструкция крупных стволов может быть причиной ателектаза сегмента или доли легкого
Сердце	Перикардит, миокардит, эндокардит. Редко поражение митрального или трехстворчатого клапана с формированием порока. При коронарите развивается болевой или безболевой инфаркт миокарда. Возможно формирование гранулемы с вовлечением образований проводящей системы сердца и развитием нарушений ритма (полная атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахиаритмия)
Желудочно-кишечный тракт	Редко — васкулит мезентериальных сосудов, возможны инфаркты селезенки (обычно определяются при секционном исследовании). Образование гранулемы в слизистой оболочке желудка может имитировать опухоль. Поражение поджелудочной железы проявляется острым или хроническим панкреатитом. Ишемический энтерит с возможным развитием желудочно-кишечного кровотечения, перфорации кишечной стенки
Почки	Гломерулонефрит (васкулит сосудов малого калибра почек). При биопсии почек иногда определяется васкулит сосудов среднего калибра
Поражение кожи	Пальпируемая пурпура, подкожные узлы (гранулемы Черджа — Стросс), язвы, папулы, везикулы
Суставы	Мигрирующие артралгии или полиартрит крупных и мелких суставов без развития стойкой деформации
Периферическая нервная система	Периферические мононевриты (имеющие смешанный сенсорный и моторный характер)
Центральная нервная система	Поражается редко. Наблюдается клиническая картина хронического менингита. Возможно интрацеребральное или субарахноидальное кровоизлияние

PA01-02_2012.indb 30 27.02.2012 15:48:41

Рис. 1. Седловидная деформация носа у пациента *Б.* в возрасте 26 лет с ГВ

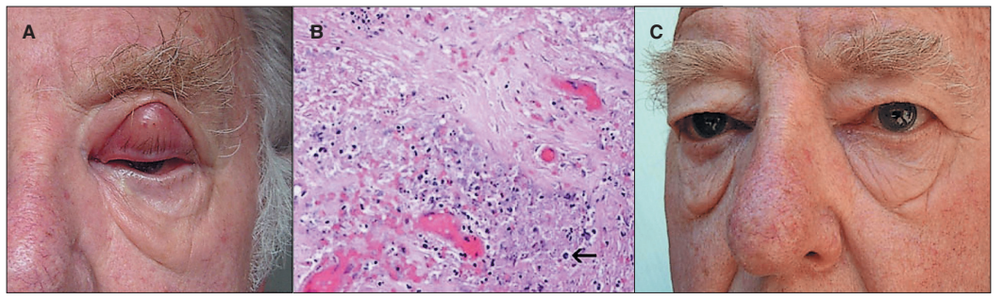


Рис. 2. Поражение века и глаз при ГВ. Орбитальная гранулема верхнего века: А — до операции; В — гистология биоптата (участки некроза с эозинофильной инфильтрацией); С — после удаления гранулемы

участках. Геморрагические высыпания, возникающие при ГВ, затрудняют дифференциальную диагностику с эндокардитом.

Изменение периферической нервной системы при ГВ проявляется в виде периферических невритов, напоминающих таковые при узелковом периартериите. Однако невриты при ГВ протекают легче, чем при узелковом периартериите, и часто ограничиваются поражением одного нервного ствола. Центральная нервная система поражается редко, сообщалось о тромбозе сосудов головного мозга, интрацеребральном или субарахноидальном кровоизлиянии у больных с ГВ.

Лабораторная диагностика

Данные рутинных лабораторных тестов и специфических исследований при ГВ представлены в таблице 2. Все эти показатели необходимы на первом этапе диагностического поиска при подозрении на ГВ. В то же время исключение заболевания почек с помощью клинического анализа мочи имеет важное значение не только при первичном обследовании, но и при последующем наблюдении у всех пациентов с ГВ.

Наряду с мочевым синдромом в виде протеинурии, гематурии повышается азотемия и прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации (снижается клиренс эндогенного креатинина). У некоторых больных нефропатия может иметь более доброкачественное течение и сопровождаться протеинурией и гематурией без быстрого прогрессирования почечной недостаточности. Динамика нарастания почечной недостаточности может быть различной и составлять от 4–8 нед при быстропрогрессирующем течении нефрита до 1,5–2 лет [24].

СОЭ и концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови являются информативными (хотя и

Таблица 2. Показатели лабораторных тестов при ГВ

Исследование	Типичные результаты
Развернутый клинический анализ крови	Анемия нормохромная, нормоцитарная; при альвеолярном кровотечении возможна острая тяжелая анемия Лейкоцитоз, обычно не превышающий 18 × 10^9/л Тромбоцитоз от умеренного до резко выраженного (количество тромбоцитов — от 400 × 10^9/л, изредка до 1000 × 10^9/л)
Электролиты	Гиперкалиемия в случае выраженной дисфункции почек
Печеночные пробы	Поражение печени не характерно для ГВ, но при ее вовлечении повышается содержание аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови
Развернутый клинический анализ мочи	Гематурия (от легкой до выраженной) Эритроцитарные цилиндры Протеинурия
СОЭ/С-реактивный белок	Значительное увеличение в острой фазе, хорошая корреляция с активностью процесса
Антинуклеарные антитела	Отрицательный
Ревматоидный фактор	Положительный у 40–50% больных
С3, С4	Уровни комплемента от нормальных до повышенных при ГВ, в отличие от системной красной волчанки, криоглобулинемии и других заболеваний, при которых иммунные комплексы, по-видимому, играют важную роль
АНЦА	Положительный у 60–90% больных при ГВ. ПРЗ-цАНЦА выявляют у 90% больных с поражением дыхательных путей и почек и лишь у 70% больных без поражения почек
Антитела к гломерулярной базальной мембране	Выявляются у небольшого количества пациентов с ГВ

PA01-02_2012.indb 31 27.02.2012 15:48:41

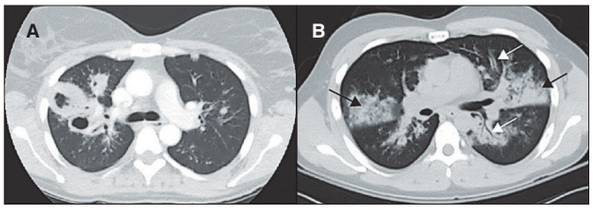


Рис. 3. Данные компьютерной томографии (КТ) грудной клетки при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера): А — множественные двусторонние узелки и полости распада у пациентки (в возрасте 40 лет) с ГВ, подтвержденным биопсией и положительным тестом на ПРЗ-цАНЦА; В — томограмма пациента (22 года) с ГВ, подтвержденным результатами биопсии и положительным результатом теста на ПРЗ-цАНЦА и осложнившимся диффузным альвеолярным кровотечением

Примечания: черные стрелки указывают на участки заполнения альвеолярных дефектов, соответствующие месту кровотечения, подтвержденному бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважом. Кроме того, определяются участки перибронхиального воспаления (указаны белыми стрелками).

неполными) биомаркерами в случае долговременного наблюдения для оценки активности процесса.

Методы визуализации

Следует еще раз подчеркнуть, что у одной трети пациентов с ГВ выявляется бессимптомное поражение легких при **рентгенографии грудной клетки**. Гранулематозное воспаление альвеолярных капилляров и артериол легких приводит к развитию тяжелых легочных капилляритов. В легких появляются инфильтраты, которые способны подвергаться деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканью и легочному кровотечению. Причем инфильтраты, которые могут увеличиваться и уменьшаться, часто вначале неправильно диагностируют как пневмонию. При рентгенологическом исследовании наряду с инфильтратами может определяться клиническая картина легочной диссеминации. Одностороннее выявление теней мелких узелков часто может ошибочно интерпретироваться как рак легкого. Как правило, отмечаются множественные узелки, расположенные билатерально (часто с наличием полости). Кроме того, установлено, что венозный тромбоз (в частности тромбозы глубоких вен) и тромбоэмболии легочной артерии являются частым осложнением ГВ. Поэтому у пациентов с ГВ, предъявляющих жалобы на одышку, боль в груди или другие характерные симптомы, следует исключить тромбоэмболию легочной артерии.

КТ обладает значительными преимуществами по сравнению с рентгенографией грудной клетки при определении степени поражения легких (рис. 3).

Следовательно, пациентам с подтвержденным ГВ или подозрением на него в числе основных исследований необходимо проведение КТ грудной клетки. При КТ у пациентов с ГВ фактически возможно выявление различных изменений, включая плевральный выпот и неспецифические инфильтраты. В легких, как правило, определяются

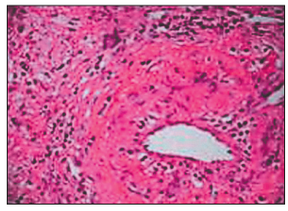


Рис. 4. Биоптат легочной ткани пациента с ГВ (определяются признаки воспаления и васкулита)

множественные и двусторонние узелки и полости распада. Изменения в легких часто располагаются на их периферии и могут иметь клиновидную или округлую форму, что может быть ошибочно расценено как тромбоэмболия легочной артерии или злокачественное новообразование.

Биопсия

В связи с потенциально возможными многочисленными состояниями, имитирующими ГВ и несовершенством используемых методов выявления АНЦА (см. следующий раздел — тестирование на АНЦА) для подтверждения диагноза ГВ требуется биопсия пораженного органа. Среди органов, поражение которых обычно происходит при ГВ, наиболее часто проводят биопсию следующих тканей (в порядке убывания): легких, почек и верхних дыхательных путей (носа или его пазух). При ГВ зоны некроза тканей часто настолько обширны, что их иногда называют «географическим некрозом». При этом даже при наличии всех трех патологических признаков (гранулематозного воспаления, васкулита и некроза) диагноз ГВ требует тщательной интеграции с клинической симптоматикой, лабораторными и радиологическими данными. Также необходимо исключить кислотоустойчивые возбудители и патогенные грибы.

Далеко не во всех случаях достоверного ГВ результаты биопсии положительны. Это зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и частого присоединения инфекции. Так, полная диагностическая триада при биопсии верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух носа и подсвязочной области) определяется лишь в 15% случаев. Однако биопсия верхних дыхательных путей, как правило, безопаснее, чем легких или почек. При типичной симптоматике ГВ отрицательные результаты гистологического исследования не опровергают клинического диагноза. Но даже выявление нескольких признаков триады при биопсии носа или синусов подтверждает диагноз ГВ только при условии наличия других признаков заболевания.

Следует отметить, что при биопсии легкого (рис. 4) у больных с ГВ патологический процесс представлен наиболее полно, что связано с забором большего количества ткани.

При ГВ лейкоцитокластический васкулит характеризуется возможным вовлечением артерий, вен и капилляров с наличием гранулемы или без нее. Некроз сосудов начинается со скопления нейтрофилов в стенке кровеносных сосудов

PA01-02_2012.indb 32 27.02.2012 15:48:42

(микроабсцессы), происходит перерождение тканей стенки сосуда с палисадообразным окружением из гистиоцитов. Слияние таких нейтрофильных микроабсцессов приводит к «географическим некрозам». Однако результаты биопсии легкого далеко не всегда диагностически значимы, а тяжесть состояния больных может не позволить провести торакотомию; поэтому, предпочтение следует отдавать трансбронхиальной биопсии с исследованием слизистой оболочки бронхов при их поражении.

Данные биопсии почки при ГВ являются неспецифичными (результаты могут быть подобны другим формам аутоиммунного гломерулонефрита). Однако быстро прогрессирующий нефрит является показанием к проведению биопсии почки. Обычно наблюдается некротизирующий гломерулит или гломерулонефрит. Описаны случаи капиллярного некроза [25]. Пятилетняя выживаемость 18 больных с ГВ с быстропрогрессирующим гломерулонефритом составила 67% [26]. Таким образом, применение адекватной терапии даже у пациентов с быстропрогрессирующим нефритом при ГВ является обнадеживающим.

Серологические методики выявления антинейтрофильных цитоплазматических антител

АНЦА представляют собой неоднородную группу антител, которые связываются с различными протеинами цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов. Продемонстрировано, что в качестве антигенов АНЦА выступает ряд ферментов, содержащихся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Известны две главные разновидности этих антител (преобладающие по частоте среди больных с ГВ): ПР3-АНЦА и реже выявляемые — МПО-АНЦА. Выявление положительных результатов при исследовании на указанные АНЦА позволяет предположить диагноз. Однако титры этих антител зачастую слабо коррелируют с активностью заболевания и никогда не должны использоваться в качестве единственного метода оценки иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время для выявления АНЦА широко используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. В диагностике ГВ оба исследования являются взаимодополняющими и их применение рекомендуется при подозрении на это заболевание. Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГВ. Однако следует учитывать, что до 10% пациентов с активным нелеченным генерализованным ГВ при тестировании на АНЦА имеют отрицательные результаты, а при ограниченном ГВ — в более чем 30% случаев АНЦА могут не определяться.

При флюоресцентной микроскопии для выявления АНЦА можно отметить несколько типов свечения цитоплазмы клеток. Выделяют два основных типа свечения АНЦА — цАНЦА и пАНЦА (рис. 5).

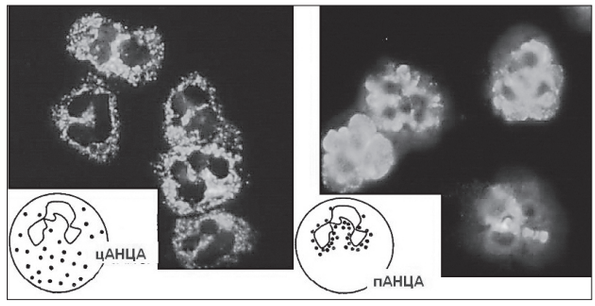


Рис. 5. Основным методом выявления АНЦА служит метод непрямой иммунофлюоресценции, с помощью которого обнаруживают два основных типа свечения АНЦА — цАНЦА и пАНЦА. ЦАНЦА получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении пАНЦА свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки

Вместе с тем следует иметь в виду, что при ГВ отмечена низкая специфичность и низкое положительное прогностическое значение метода иммунофлюоресценции. Поэтому в диагностике ГВ недостаточно только определения типа свечения цАНЦА или пАНЦА. У пациентов с васкулитом установление типа свечения цАНЦА обычно (до 90%) соответствует выявлению (с помощью иммуноферментного анализа) ПР3-цАНЦА. Наличие как цАНЦА при иммунофлюоресцентном исследовании, так и ПР3-цАНЦА с помощью иммуноферментного анализа имеет высокое прогностическое значение при ГВ.

Большая часть сывороток, индуцирующих перинуклеарный тип иммунофлюоресценции, реагирует с МПО — основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующим кислородные радикалы. МПО-АНЦА были впервые описаны у больных с идиопатическим быстропрогрессирующим олигоиммунным гломерулонефритом с полулуниями, который представляет собой клиническую разновидность микроскопического полиангиита [27]. В отличие от ПР3-АНЦА, пАНЦА/МПО-АНЦА не обладают высокой специфичностью в диагностике какого-либо конкретного васкулита и выявляются при всех АНЦА-ассоциированных васкулитах и родственных им заболеваниях. МПО-АНЦА выявляют у большинства больных с идиопатическим некротизирующим васкулитом с полулуниями при микроскопическом полиангиите, а также при ГВ без антител к ПР3/цАНЦА.

Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет повысить выявляемость ГВ, особенно на ранней стадии, у пациентов с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрестными ангиитными синдромами, а также верифицировать диагноз у некоторых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. При АНЦА-васкулитах рекомендуется серийное исследование АНЦА. Персистенция цАНЦА в стадии ремиссии у больных с ГВ требует

PA01-02_2012.indb 33 27.02.2012 15:48:42

более длительного (до 5 лет) применения иммуносупрессивных препаратов.

Вместе с тем было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на АНЦА и диагнозом ГВ, не выполнив дальнейших серологических и гистологических исследований [28]. АНЦА могут присутствовать не только при васкулитах. Их выявляли в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, а также у здоровых родственников этих больных [29] и в сыворотке крови пациентов с бактериальным эндокардитом [30], рецидивирующим полихондритом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [31]. Определенную роль в индукции образования АНЦА и патогенезе васкулитов могут играть лекарственные препараты: пропилтиоурацил и гидралазин. Имеются указания на возможное воздействие пеницилламина, аллопуринола и сульфасалазина, антибиотиков, антиконвульсантов, наркотических препаратов и др. [32]. Описано несколько случаев выявления АНЦА при холестериновой эмболии [33], постстрептококковом гломерулонефрите и тромбоэмболии легочной артерии [34].

Общепринято выделять три периода в течении ГВ:

- *начало заболевания:* локальные изменения верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз;
- *период генерализации:* поражение внутренних органов, в первую очередь легких и почек (быстропрогрессирующий гломерулонефрит);
- *терминальный:* развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

В США применяются классификационные критерии диагностики ГВ, предложенные Американской коллегией ревматологов. Диагноз ГВ основывается на выявленных признаках васкулита при наличии хотя бы двух из четырех нижеперечисленных критериев.

Важными **диагностическими критериями ГВ являются** [36]:

1) язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения);

2) разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа;

3) инфильтраты с распадом в легких (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение);

4) быстропрогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек);

5) антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови, прежде всего цАНЦА и ПР3/цАНЦА.

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги по ведению больных с васкулитами подчеркивается, что исследование антител к цитоплазме нейтрофилов (как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и посредством иммуноферментного анализа) следует проводить в соответствии с клинической ситуацией (класс рекомендаций — А, уровень доказательности — I). Положительные данные биопсии играют важную роль в подтверждении диагноза васкулита. В случае подозрения на васкулит данное исследование рекомендуется выполнять как для подтверждения диагноза, так и для последующей оценки больных с этим заболеванием (класс рекомендаций — С, уровень доказательности — III). При каждом амбулаторном осмотре больного с васкулитом клиническое обследование следует выполнять в определенной последовательности, включая общий анализ мочи и другие основные лабораторные тесты (класс рекомендаций — С, уровень доказательности — III). Такой подход позволяет не только мониторировать течение заболевания, но и вносить корректировки в тактику лечения пациента, включая раннее выявление побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

Критерии диагностики ГВ Американской коллегии ревматологов [35]

1. Воспаление носа и ротовой полости
Развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа

2. Патологические изменения на рентгенограмме легких
Наличие на рентгенограмме легких узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада

3. Изменение мочевого осадка
Микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры

4. Гранулематозное воспаление при биопсии
Гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в пределах сосудистой стенки артерии или в периваскулярной или экстравазальной области (артерий или артериол)

Требуемое количество критериев: 2
Чувствительность: 88,2%
Специфичность: 92%

Прогноз при ГВ не совсем благоприятный: в случае поздней диагностики больные умирают в течение первого года от легочно-сердечной и почечной недостаточности, инфекционных осложнений. При генерализованной форме смерть больных наступает в течение 5 мес [37]. Принято считать, что прогноз ГВ кардинально изменился после введения в практику терапии комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана [24]. При лечении циклофосфаном и глюкокортикоидами 4-летняя выживаемость составляет 93% [38]. В исследовании С.В. Клименко [11] у 15% больных продолжительность жизни после установления диагноза ГВ составляет от 15 до 26 лет. В отдельных испытаниях показано,

PA01-02_2012.indb 34 27.02.2012 15:48:42

что продолжительность жизни больных с ГВ на сегодня может составлять до 20 лет и более [3]. Применяемое в настоящее время лечение не позволяет достичь полного выздоровления больных. Осложнения, обусловленные длительным применением циклофосфана (в первую очередь тяжелые инфекции, геморрагический цистит и токсический гепатит), могут быть одной из возможных причин смерти больных с ГВ [11].

Клиническое наблюдение

Больная ***Ю.***, 37 лет, госпитализирована в ревматологическое отделение городской больницы № 28 г. Харькова с жалобами на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, периодические ознобы с повышением температуры тела до 38 °С, одышку и учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке, кровянистые выделения из носа, повышенное образование корок в носу, головную боль, головокружение, периодически тупую боль в поясничной области.

Считает себя больной с апреля 2008 г., когда без видимых причин появилась заложенность носа, кровянистые выделения, повышенное образование корок в носу. Дважды в 2008 г. лечилась в стационаре по месту жительства по поводу подострого риносинусита, энцефалопатии, вегетососудистой дистонии; затем в августе–сентябре 2008 г. — в ЛОР-отделении; диагноз — острый риносинусит. 28 ноября 2008 г. при КТ органов грудной клетки выявлены полиморфные очаговоинфильтративные и гранулематозные очаги, местами с распадом, участок поствоспалительного фиброза, установлен диагноз — ГВ, назначен метилпреднизолон, азатиоприн. Состоит на «Д» учете, ежегодно — стационарное лечение в ревматологическом отделении городской больницы № 28. Настоящее ухудшение — около 3 нед на фоне перемены погоды. Амбулаторное лечение неэффективно.

Анамнез жизни: острые респираторные заболевания, ангины, хронический пиелонефрит, мочекаменный диатез (по данным ультразвукового исследования). Вредные привычки отрицает. При госпитализации: состояние средней тяжести, питание достаточное, «кушингоидная» конституция, стрии багрового цвета в области подмышек, кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, сухость кожи. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, щитовидная железа не увеличена. Молочные железы без особенностей. Аускультативно над легкими жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в мин. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце — сокращения ритмичны, ослаблен I тон на верхушке. Артериальное давление — 110/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений равна пульсу (98 уд./мин). Язык влажный, при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Пастозность лица, голеней, стоп. Стул и диурез в норме.

Данные дополнительных методов исследования. В крови: эритроциты — 4,5 × 10^{12}/л, гемоглобин — 122 г/л, тромбоциты — 425,0 Г/л, лейкоциты — 11,0 × 10^{9}/л, эозинофилы — 1%, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 65%, лимфоциты — 21%, моноциты — 11%, СОЭ — 29 мм/ч. Анализ мочи и биохимические показатели без патологических изменений.

При КТ органов грудной клетки: по сравнению с данными за 2010 г. отмечается отрицательная динамика в виде появления в S6 правого легкого на месте ранее описанных изменений образования мягкотканной плотности размерами до 42 × 34 мм с нечеткими лучистыми контурами с полостью распада до 24 × 10 мм, в прилежащих отделах также выявляются группы очаговых образований. Кроме того, отмечается отрицательная динамика в субплевральном отделе S9 левого легкого в виде появления аналогичного образования размерами до 21 × 20 мм и в S10 левого легкого — до 21 × 12 мм без полостей распада. В остальном данные прежние. Консультирована фтизиатром и ЛОРом.

Функция внешнего дыхания: нарушений вентиляции легких нет. Объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) — 85,73%; $ОФВ_{1\%}$ — 87,04%. Жизненная емкость легких на вдохе — 92,08%.

Реовазография: интенсивность пульсового кровенаполнения нижних конечностей снижена, тонус сосудов снижен, венозный отток не нарушен. Интенсивность пульсового кровенаполнения верхних конечностей снижена, тонус сосудов: крупных — повышен, мелких — в норме, венозный отток — в норме.

С учетом перечисленных данных был установлен клинический диагноз — гранулематозный системный васкулит (болезнь Вегенера), хроническое течение, активность II ст., с поражением кожи (трофические изменения), легких (прогрессирующие инфильтраты с полостями распада), почек (нефропатия, хроническая почечная недостаточность 0 ст.). Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга.

В стационаре назначено: метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут, азатиоприн — 50 мг 2 раза в сутки, препарат кальция — 1 таблетка 2 раза в сутки, омепразол — 20 мг, дипиридамол — 25 мг 4 раза в сутки, пентоксифиллин. На фоне проводимой терапии уменьшилась общая слабость и головная боль.

Таким образом, ранняя диагностика ГВ и быстрое начало лечения, направленное на предупреждение необратимых изменений органов, имеют важное значение. Так, одновременное выявление у одного пациента признаков патологии легких и почек требует исключения ГВ или микроскопического полиангиита, а рецидив синусита или среднего отита у взрослых пациентов среднего возраста, особенно резистентных к антибактериальной

PA01-02_2012.indb 35 27.02.2012 15:48:42

терапии, должен вызывать подозрение на ГВ. Знание направлений диагностического поиска крайне важно для врачей различного профиля, поскольку ранняя диагностика ГВ и дальнейшее правильное ведение пациентов с этим заболеванием оказывают существенное влияние на его прогноз.

Литература

1. Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 3: 310–317.
2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Баранов А.А. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек // Терапевт. арх. — 1996; 68 (6): 50–52.
3. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway // Arthr. Rheum. — 2000; 43: 2481–2487.
4. Ball G.V., Bridges Jr.S.L. Ed Vasculitis. — New York: Oxford University Press, 2002: 1–4, 34–45.
5. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis // Arthr. Rheum. — 1990; 33: 1065–1067.
6. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // Arthr. Rheum. — 1994; 37: 187–192.
7. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.И. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999: 9, 35–37.
8. Haynes B.E. Vasculitis: pathogenic mechanisms of vessel damage. In: Inflammation: basic principles and clinical correlates, 2nd edition (ed J.I. Gallin and L.M.S.R. Golgstein). — New York: Raven Press, 1992: 921–941.
9. Lane S.E., Watts R., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis // Curr. Rheum. Rep. — August 2005; 7: 270–275
10. Watts R.A., Lane S.E., Koldingsnes W. et al. Epidemiology of vasculitis in Europe // Ann. Rheum. Dis. — December 2001; 60 (12): 1156–1157
11. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы // Автореферат ... канд. мед. наук. — 2006: 20 с.
12. Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features / J. Savige // Kidney Int. — 2000; 57: 846–862.
13. Csernok E. A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis / E. Csernok // Rheumatology (Oxford). — 2002; 41 (11): 1313–1317.
14. Finkielman J.D., Lee A.S., Hummel A.M. et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis // Am. J. Med. — July 2007; 120: 643.e9–14.
15. Stegeman C.A., Tervaert J.W., Sluiter W.J. et al. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis // Ann. Intern. Med. — January 1994; 120 (1): 12–17.
16. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // N. Engl. J. Med. — July 15 2010; 363 (3): 221–232.
17. Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis // J. Autoimmun. — February–March 2008; 30: 29–36.
18. Kallenberg C.G.M. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis // Curr. Rheumatol. Rep. — December 2010; 12 (6): 399–405.
19. Xiao H., Heeringa P., Liu Z. et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies // Am. J. Pathol. — July 2005; 167 (1): 39–45.
20. Kallenberg C.G.M., Tervaert J.W.C. What is new in systemic vasculitis? (A report from the 9-th International Vasculitis/ANCA Workshop) // Ann. Rheum. Dis. — 2000; 59 (11): 924–925.
21. Kain R., Exner M., Brandes R. et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis // Nat. Med. — October 2008; 14 (10): 1088–1096.
22. Spagnolo P., Richeldi L., DuBois R.M. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases // Semin. Respir. Crit. Care Med. — December 2008; 29: 610–619.
23. Hogan S.L., Cooper G.S., Savitz D.A. et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — March 2007; 2 (2): 290–299.
24. Fauci A.S. et al. Wegener granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // Ann. Intern. Med. — 1983; 98: 76.
25. Watanabe T., Nagafuchi Y., Yoshikawa Y. et al. // Hum. Pathol. — June 1983; 14 (6): 551–557.
26. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Макарьянц М.Л. Быстропрогрессирующий нефрит при гранулематозе Вегенера // Br. J. Rheumatol. — 1996; 35: 1150–1153.
27. Falk R.J., Jennette J.C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis // N. Engl. J. Med. — 1988; 318: 1651–1657.
28. Shafiei K., Luther E., Archie M. et al. Wegener's Granulomatosis: Case Report and Brief Literary Review // JABFP. — 2003; 16 (6): 555–559.
29. Mareen P., Van De Walle S., Bernaert P. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis // Acta Clin. Belg. — 2003; 58 (3): 193–200.
30. Choi H.K., Lamprecht P., Niles J.L. et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and antiproteinase 3 antibodies // Arthr. Rheum. — 2000; 43: 226–231.
31. Geffriaud-Ricouard C., Noel L.H., Chauveau D. et al. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients // Clin. Nephrol. — 1993; 39 (3): 125–136.
32. Choi H.K., Merkel P.A, Niles J.L. ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy // Clin. Exp. Rheumatol. — 1998; 16: 743–744.
33. Delen S., Boonen A., Landewe R. et al. An unusual case of ANCA positive disease // Ann. Rheum. Dis. — 2003; 62: 780–881.
34. Brijker F., Magee C.C., Cohen Tervaert J.W. et al. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies // Clin. Nephrol. — 1999; 52 (6): 344–351.
35. Laevitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990; criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthr. Rheum. — 1990; 33: 1101–1107.
36. Гринштейн Ю.И. Васкулиты. — Красноярск: ИПК «Платина», 2001: 2–4.
37. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В. и др. Лечение гранулематозных васкулитов (лекция) // Сімейна медицина. — 2010; 1:12–18.
38. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.). Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.

PA01-02_2012.indb 36 27.02.2012 15:48:42

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Міжнародна науково-практична конференція Всесвітній день здоров'я

5–6 квітня 2012 року, м. Київ

(Конференція внесена до Реєстру конгресів, з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які будуть проводитися у 2012 р.)

Основні наукові напрями конференції:

- Медико-демографічні проблеми, старіння населення і здоров'я
- Особливості та тенденції популяційного здоров'я, нові виклики та загрози
- Соціально значущі та соціально небезпечні хвороби (туберкульоз, СНІД тощо)
- Сучасні стратегії розвитку в контексті нової європейської політики «Здоров'я-2020»
- Зміцнення та реформування систем охорони здоров'я
- Профілактичні стратегії в охороні здоров'я
- Соціально-економічні детермінанти здоров'я
- Екологічні проблеми громадського здоров'я
- Урбанізація і здоров'я
- Доступність і якість медичної допомоги, ПМСД, сімейна медицина
- Медико-соціальне забезпечення осіб старших вікових груп
- Діяльність медичних закладів в умовах надзвичайних ситуацій
- Менеджмент в охороні здоров'я
- Фінансування охорони здоров'я
- Правові та етичні засади охорони здоров'я

Форми участі в конференції

- Усна доповідь і публікація тез
- Стендова доповідь і публікація тез
- Публікація тез

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.
Для участі у конференції необхідно до 1 березня 2012 р. надіслати заявку за запропонованою формою та тези для публікації в матеріалах конференції.

Місце проведення: 01601, м. Київ-601, бульв. Тараса Шевченка, 13,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.
З питань, пов'язаних з організацією та проведенням конференції, звертатися за тел.: (044) 234-45-25;
e-mail: info_nmu@mail.ru; gruzeva@mail.ru

PA01-02_2012.indb 37 27.02.2012 15:48:42

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Ю.П. Гриценко,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии НАМН Украины имени В.К. Гусака, г. Донецк

Тактика ведения больных с имплантированными внутрисердечными и внутрисосудистыми устройствами при внесердечных хирургических вмешательствах

По данным экспертов Европейских ассоциаций кардиологов и анестезиологов, при проведении внесердечных хирургических вмешательств у 2—3,5% больных развиваются различные сердечно-сосудистые катастрофы, которые нередко приводят к летальному исходу [19, 26]. Особенно часто такие события наблюдаются у пациентов, имеющих различные имплантированные внутрисердечные или внутрисосудистые устройства [5, 24].

В данной статье будут рассматриваться некоторые аспекты тактики ведения таких больных при подготовке и проведении подобных хирургических вмешательств, которая позволяет снизить риск тяжелых периоперационных осложнений.

Пациенты с коронарными стентами

Благодаря широкому использованию интервенционных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), в общей популяции постоянно увеличивается количество лиц, имеющих коронарные стенты. Есть данные [7], что в течение года после стентирования около 5% из них проводятся различные внесердечные хирургические вмешательства.

Так как эти пациенты на момент такого вмешательства могут получать двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловую кислоту с клопидогрелом или другим блокатором P2Y12-рецепторов тромбоцитов), у них имеется повышенный риск периоперационных кровотечений. С одной стороны, это требует отмены такой терапии перед оперативным вмешательством, а с другой — отмена связана с высоким риском тромбоза стента и развитием острой коронарной катастрофы в периоперационный период или непосредственно после него [18].

Установлено [21], что особенно высокий риск такого тромбоза наблюдается у пациентов, имеющих:

- пожилой возраст (старше 70 лет);
- низкую (< 35%) фракцию выброса левого желудочка;
- сахарный диабет;
- бифуркационный стент;
- остиальный (в устье коронарной артерии) стент;
- длинный (> 18 мм) стент;
- два и более стентов;
- наслаивающийся (стент в стенте) стент;
- стент, имплантированный ургентно (во время острого коронарного синдрома);
- остаточный (после имплантации стента) коронарный стеноз.

В связи с этим хирург должен иметь максимально полную информацию о пациенте с имплантированным стентом, а вопрос предстоящей коррекции двойной антитромбоцитарной терапии перед оперативным вмешательством должен быть обязательно обсужден с компетентным кардиологом. При этом следует помнить, что минимальная длительность двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации металлического, непокрытого (без специального лекарственного покрытия) стента должна быть не менее 2 мес, а покрытого — не менее 12 мес [15, 17]. В ряде случаев, например, при наличии у больного с коронарным стентом фибрилляции предсердий, такая терапия может сочетаться и с постоянным приемом антикоагулянтов [16], что еще больше осложняет ситуацию.

Естественно, периоперационный риск кровотечений зависит и от характера предстоящей операции. Операции с малой кровопотерей (дерматологические, стоматологические, некоторые офтальмологические

PA01-02_2012.indb 38 27.02.2012 15:48:44

и ряд инвазивных диагностических процедур) могут проводиться на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Разумеется, если у пациента нет дополнительных факторов риска тяжелой кровопотери [10].

Перед плановой операцией с высоким риском кровотечения (особенно нейрохирургической, в частности, спинальной, в области заднего сегмента глаза и др.) прием клопидогрела или другого блокатора рецепторов P2Y12 должен быть прекращен за 5—7 дней до вмешательства и возобновлен после его окончания как можно раньше. При этом терапия ацетилсалициловой кислотой может продолжаться непрерывно [6, 20, 25]. После проведения оперативного вмешательства прерванная двойная антитромбоцитарная терапия должна быть возобновлена как можно раньше (в идеале — в первые 24 ч) [10].

В период подготовки, проведения и после хирургического вмешательства следует обеспечить тщательный и непрерывный мониторинг состояния коронарного кровотока у больного, имеющего коронарный стент, а при его ухудшении — провести все необходимые в таких случаях лечебные мероприятия. В этом процессе должен также всегда участвовать опытный врач-кардиолог.

Экстренные хирургические вмешательства у больных с коронарными стентами, несмотря на повышенный риск кровотечений, могут проводиться на фоне двойной антитромбоцитарной терапии [2, 10].

При плановом проведении ЧКВ следует обязательно учитывать вероятность внесердечного оперативного вмешательства у данного больного в недалеком будущем. Если такое вмешательство предстоит в ближайшие 12 мес, то в этом случае пациенту с ИБС следует имплантировать голометаллические стенты (при наличии которых длительность двойной антитромбоцитарной терапии значительно короче) или осуществлять аортокоронарное шунтирование, при котором такая терапия обычно не проводится [13, 15].

Пациенты с некоронарными стентами

Несмотря на то, что общепринятых рекомендаций по ведению больных с сосудистыми стентами другой локализации (сонные, почечные, феморальные или другие артерии) до настоящего времени нет, то, по-видимому, при проведении некардиальных хирургических вмешательств у таких пациентов следует использовать ту же тактику, что и у лиц с коронарными стентами.

Пациенты с механическими клапанными протезами

Само по себе наличие у больного механического клапанного протеза любой модификации существенно не повышает риск некардиального хирургического вмешательства [14]. Вместе с тем у таких пациентов в периоперационный период следует предпринять меры по профилактике инфекционного эндокардита (ИЭ) и провести временную коррекцию антикоагулянтной терапии [19].

1. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов [27], пациенты, имеющие любые клапанные протезы или перенесшие пластику кардиального клапана с использованием любых протезных материалов, относятся к группе высокого риска развития ИЭ и нуждаются в обязательной его антибактериальной профилактике при проведении ряда внесердечных хирургических вмешательств.

В частности, при операциях и манипуляциях в полости рта, сопровождающихся разрезом слизистой, повреждением парадонта, лечением корневых каналов, удалением зуба или зубных отложений, интралигаментной анестезией, травматизацией зубодесневых соединений, за 30—60 мин до вмешательства больному назначают амоксициллин или ампицилин (2,0 г внутрь или внутривенно). При аллергии на указанные препараты их заменяют клиндамицином (600 мг внутрь или внутривенно).

При вмешательствах и манипуляциях на дыхательных путях (ларингоскопия, бронхоскопия, биопсия, трансназальная или эндотрахеальная интубация и т. д.) обычно эмпирически применяют пенициллины или цефалоспорины, а при их непереносимости — ванкомицин, а у лиц с установленной бактериальной флорой назначают антибиотики в зависимости от ее чувствительности.

Операции на сосудах у больных с механическими сердечными клапанами, особенно сопровождающиеся имплантацией сосудистых протезов, связаны с повышенным риском развития ИЭ. Есть данные [2], что возбудителем ИЭ в этих случаях чаще всего является золотистый и коагулазонегативный стафилококк. В связи с этим соответствующую профилактическую антибактериальную терапию следует начинать непосредственно перед таким сосудистым вмешательством и продолжать не менее 48 ч после него. Считается также полезным предварительная (за 2 нед до имплантации протеза) санация полости рта у таких пациентов.

Во многих случаях манипуляций на желудочно-кишечном и мочеполовом тракте (эндоскопия, цистоскопия, транспищеводная эхокардиография) профилактическое применение антибиотиков не рекомендуется. Вместе с тем при ряде таких вмешательств все же следует профилактически назначать такие антибиотики, как ампициллин, амоксициллин или ванкомицин, активные относительно энтерококков.

И, наконец, в большинстве случаев хирургических вмешательств на коже и мягких тканях антибактериальная профилактика ИЭ, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов [27], может не проводиться.

2. В связи с высоким риском внутрисердечного тромбообразования и тромбоэмболических осложнений все пациенты, имеющие механические клапанные протезы, вынуждены постоянно принимать непрямые антикоагулянты (как правило, это варфарин или другой антагонист витамина K). С одной стороны, в связи с большой угрозой операционных кровотечений необходима отмена таких антикоагулянтов перед оперативным

PA01-02_2012.indb 39 27.02.2012 15:48:44

вмешательством, а с другой — такая отмена связана с определенным риском внутрисердечного тромбообразования и тромбоза в периоперационный период.

Особенно высокий риск тромбоэмболических катастроф наблюдается у больных с механическими протезами митрального клапана (любых модификаций), шариковыми или дисковыми (старых конструкций) протезами аортального клапана, а также перенесших в предшествующие полгода транзиторные ишемические атаки или ишемические инсульты [2].

К группе пациентов с умеренным (средним) риском таких осложнений относят лиц, имеющих современные двустворчатые протезы аортального клапана в сочетании хотя бы с одним фактором риска — фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью или возрастом старше 75 лет.

И, наконец, пациентов с двустворчатыми протезами аортального клапана последних модификаций без названных факторов риска относят к категории лиц с низким риском тромбоэмболических осложнений.

Наиболее оптимальная тактика ведения таких пациентов в периоперационный период выглядит следующим образом [2]:

1. Отмену варфарина следует осуществлять не менее чем за 5 сут до проведения оперативного вмешательства.

2. Такое вмешательство безопасно проводить при уровне международного нормализованного отношения (МНО) не < 1,5, а терапию непрямыми антикоагулянтами возобновляют только после достижения адекватного гемостаза.

3. При временной отмене варфарина у лиц с клапанными протезами, имеющих **высокий риск** тромбоэмболических осложнений, обязательно необходима переходная терапия прямыми антикоагулянтами — низкомолекулярным (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ). Для этого применяют подкожные инъекции лечебной дозы НМГ или внутривенную инфузию лечебной дозы НФГ.

Гепарины начинают вводить примерно спустя 48 ч после приема последней дозы варфарина. Последнее подкожное введение НМГ в половинной дозе осуществляют за сутки до оперативного вмешательства, а внутривенную инфузию НФГ прекращают за 4 ч до него.

Прерванная терапия гепаринами в прежней дозе возобновляется спустя сутки (двое) после операции (ориентируются на состояние гемостаза). Одновременно с началом прерванной гепаринотерапии возобновляется и лечение непрямыми антикоагулянтами (варфарином). Такая комбинированная антикоагулянтная терапия продолжается до достижения целевого уровня МНО, после чего введение гепаринов прекращают.

4. Подобную тактику антикоагулянтной терапии в периоперационный период следует осуществлять и у пациентов с механическими клапанными протезами, имеющих **средний риск** развития тромбообразования и тромбоэмболических осложнений.

5. При наличии у такого больного **низкого риска** внутрисердечного тромбоза и тромбоэмболической катастрофы следует применять только профилактические дозы НМГ либо вообще отказаться от терапии гепарином. При этом последняя половинная доза НМГ вводится за сутки до операции, а продолжение терапии осуществляется спустя сутки после операции.

6. После крупного оперативного вмешательства, операций с повышенным риском кровотечений возобновление терапии у таких больных гепарином и варфарином может быть отложено на 2—3 сут и более (до осуществления адекватного гемостаза). При этом введение гепарина необходимо прекращать после достижения исходного уровня МНО.

7. Проведение малых хирургических вмешательств (например стоматологических, дерматологических), когда возможно местное применение гемостатических средств, может осуществляться и без отмены непрямых антикоагулянтов. Однако для большей безопасности их все же отменяют за 2—3 дня до такой операции, а возобновляют прием сразу же после ее проведения.

8. В ургентных ситуациях оперативные вмешательства у больных с механическими клапанными протезами любого тромбоэмболического риска осуществляются без предварительной отмены непрямых антикоагулянтов на фоне введения свежезамороженной плазмы и/или антагонистов витамина К (викасола) [2].

Пациенты с биологическими клапанными протезами

Большинству пациентов с биологическими клапанными протезами антикоагулянты обычно не назначают. В тех же случаях, когда они по каким-то причинам принимают такие препараты (наличие фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, рецидивирующего тромбофлебита, недавно перенесенного ишемического инсульта и т. д.), периоперационная тактика их ведения аналогична ведению больных с механическими клапанными протезами.

Пациенты с электронными устройствами

Чаще всего — это пациенты с ***искусственным водителем ритма (ИВР)***.

Перед плановым хирургическим вмешательством у таких больных необходимо определить [8, 22, 24]:

- модель имплантированного устройства;
- заболевание, по поводу которого оно имплантировано;
- установленный режим стимуляции;
- базовую частоту стимуляции;
- полярность стимуляции;
- импеданс электродов и амплитуду стимуляции;
- степень зависимости пациента от данного устройства;
- срок службы его источника питания.

Это осуществляется с помощью специального устройства — программатора (а при его отсутствии — по данным фирменного паспорта

PA01-02_2012.indb 40 27.02.2012 15:48:45

имплантированного пейсмекера) или медицинских документов, выданных больному в кардиохирургическом отделении после его имплантации.

В последующем, непосредственно перед самой операцией, необходимо [2, 3] (при обязательном участии опытного кардиолога-аритмолога) отключить функцию частотной адаптации ИВР, повысить его чувствительность и амплитуду стимуляции до заводских установок, а также увеличить длительность стимулирующего импульса (до 1,0 мс).

Если во время предстоящего оперативного вмешательства предполагается использование электрохирургической техники, ИВР следует также перевести в асинхронный режим [3, 22], что снижает риск сбоя в его работе. При этом также необходимо помнить, что монополярная электрокоагуляция повышает чувствительность ИВР к электрическим сигналам, что может подавить или изменить характер стимуляции сердца, нарушить установленные алгоритмы стимуляции и перевести работу кардиостимулятора с запрограммированных на базовые (стандартные, установленные фирмой-производителем) параметры. Кроме того, необходимо знать, что использование вблизи корпуса имплантированного устройства даже монополярной электрокоагуляции может привести к повреждению его корпуса или коннектора.

Естественно, в процессе проведения самой операции пациент должен быть под постоянным электрокардиографическим (ЭКГ) мониторным наблюдением, а восстановление всех ранее установленных функций ИВР следует осуществлять непосредственно перед переводом больного в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Помимо больных с электрокардиостимуляторами, в последние годы оперативное лечение все чаще проводят пациентам с другими имплантированными электронными устройствами — ***кардиовертерами-дефибрилляторами (КВД)*** [11] и аппаратами для ***сердечной рессинхронизирующей терапии (СРТ)*** [3]. Тактика ведения пациентов с такими электронными устройствами в периоперационный период практически соответствует ведению больных с ИВР.

Следует также помнить [2], что чрескожная электрическая стимуляция нервов, лучевая терапия, различные виды пластических операций могут вызвать нарушения в работе таких устройств. Поэтому проведение вышеназванных вмешательств следует осуществлять с особой осторожностью, прерывистым способом, в щадящем (биполярном) режиме работы электроаппаратов при постоянном ЭКГ-контроле. В случае необходимости (например, при проведении радиотерапии) осуществляют защитное экранирование корпуса электронного устройства.

Больным с имплантированными электронными устройствами (ИВР, КВД и СРТ) также противопоказаны некоторые виды лечебных и диагностических процедур, сопровождающихся магнитным или электромагнитным излучением (многие электрофизиотерапевтические методы, магнитотерапия, магнитно-резонансная томография).

Эндоскопические диагностические методы (гастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия), фотодинамическая терапия, как правило, не влияют на работу таких электронных устройств, однако при их проведении также необходим постоянный ЭКГ-мониторинг. Осторожность необходима и при проведении литотрипсии — расстояние от фокуса ультразвукового луча до корпуса электронного устройства должно быть не менее 15 см.

В неотложных ситуациях, когда возникает необходимость срочного отключения установленных функций электронного устройства, достаточно просто поместить сильный магнит над его корпусом (функция водителя ритма у электронного устройства при этом, как правило, сохраняется). Так как некоторые аппараты отключаются только при постоянном воздействии магнитного поля, то для пролонгации такого отключения необходимо прибинтовать или приклеить магнит над его корпусом.

В случае возникновения в периоперационный период фибрилляции желудочков или других угрожающих жизни аритмий у больных с имплантированными электронными устройствами (в том числе и КВД) необходимо немедленно осуществлять наружную кардиоверсию-дефибрилляцию. При этом электроды наружного аппарата должны накладываться как можно дальше от корпуса имплантированного устройства (описаны случаи его повреждения). Кроме того, по тем же соображениям, не рекомендуется передне-заднее расположение таких электродов.

Следует также помнить, что пациенты с имплантированными КВД ранних модификаций с наложенными эпикардиальными заплатами при устранении жизнеопасных аритмий нуждаются в более мощном разряде наружного дефибриллятора.

Пациенты с кава-фильтром

На сегодня вопрос о необходимости установления кава-фильтров для профилактики рецидивов тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) окончательно не решен [1]. Хотя постоянные кава-фильтры способны обеспечить пожизненную защиту от рецидива ТЭЛА [4] из вен нижних конечностей или малого таза, следует помнить, что вне зависимости от характера и длительности антикоагулянтной терапии у 10% пациентов с такими фильтрами развиваются ранние, а у 22—33% поздние осложнения (в основном тромбоз кава-фильтра с развитием синдрома нижней полой вены) [9]. В связи с этим в последнем руководстве Европейского общества кардиологов указывается, что кава-фильтры могут использоваться только в тех случаях, когда у пациента с высоким риском рецидива ТЭЛА отмечаются абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии.

Интересно, что в недавних рекомендациях Американского института торакальных врачей (American College of Chest Physicians, 2008) большое значение в предупреждении легочных тромбоэмболических осложнений придается неспецифической механической профилактике венозного застоя в нижних

PA01-02_2012.indb 41 27.02.2012 15:48:45

конечностях [12]. Механическая компрессия не только уменьшает флебостаз за счет облегчения и ускорения кровотока по венам, но и способствует фибринолизу.

Данный метод профилактики осуществляют с помощью эластичных бинтов, компрессионных гольфов, чулок или специальных пневматических устройств. Бинтование выполняют от основания пальцев до коленного сустава (бедро бинтовать необязательно). Бинт накладывается пациенту, находящемуся в положении лежа, перебинтование осуществляется как минимум 1 раз в сутки.

Американские эксперты считают, что во время оперативных вмешательств, в ближайший послеоперационный период, а также у пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся в критическом состоянии, лучше использовать бинтование с более высоким давлением. Оно обеспечивает существенное уменьшение диаметра вен (что особенно важно при недостаточности клапанного аппарата), сдавление межмышечных венозных сплетений и перфорантных вен с соответствующим уменьшением венозной «емкости» нижних конечностей и повышением скорости венозного возврата.

Важно также помнить, что результаты применения эластичных бинтов непосредственно зависят от методики бинтования — при более сильной компрессии проксимальных сегментов вен или неправильной фиксации бинты не ускоряют кровоток, а усиливают венозный застой, что повышает риск тромбозов. Поэтому в настоящее время для этих целей считается все более предпочтительным использование специального эластического трикотажа [23].

Так, эластические компрессионные гольфы и чулки в отличие от бинтов создают максимальное давление на уровне лодыжек с последующим его постепенным снижением в проксимальном направлении, что исключает угрозу ятрогенного венозного застоя. Есть данные, что применение компрессионного трикотажа в 3—4 раза повышает эффективность антикоагулянтной профилактики ТЭЛА [12].

Такая неспецифическая механическая профилактика венозного застоя, тромбообразования и тромбоэмболий может с успехом применяться в периоперационный период и у пациентов с кава-фильтрами, которые не переносят антикоагулянты. Если же такие больные находятся на постоянной терапии варфарином (как правило, это лица с высоким риском тромбообразования и тромбоэмболий), то тактика ведения таких пациентов в периоперационный период выглядит следующим образом [2]:

1. Варфарин отменяется не менее чем за 5 сут до проведения оперативного вмешательства.

2. Как уже упоминалось, такое вмешательство безопасно при уровне МНО < 1,5, а терапию непрямыми антикоагулянтами возобновляют только после достижения адекватного гемостаза.

При временной отмене варфарина у лиц с кава-фильтрами обязательно необходима переходная терапия прямыми антикоагулянтами. Для этого применяют подкожные инъекции НМГ или внутривенную инфузию НФГ по методике, описанной выше для больных с механическими клапанными протезами, имеющих высокий риск развития тромбообразования и тромбоэмболических осложнений.

Естественно, в ургентных случаях оперативные вмешательства у больных с кава-фильтрами, находящихся на постоянной терапии непрямыми антикоагулянтами, осуществляются без предварительной их отмены на фоне введения свежезамороженной плазмы и/или антагонистов витамина К (викасола).

Таким образом, большинство факторов риска осложнений у больных с имплантированными внутрисердечными или внутрисосудистыми устройствами при проведении хирургических вмешательств являются потенциально устранимыми, в связи с чем их прогнозирование и профилактика являются вполне выполнимыми задачами.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Перуева И.А. Тромбоэмболия легочной артерии: современное состояние проблемы // Практична ангіологія. — 2011; 2: 32—38.
2. Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011; 10 (6), приложение 3.
3. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляциии. — М.: ООО «Издательский дом Золотой абрикос», 2005. — 238 с.
4. Тихилов Р.М., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Ю.Л. Шевченко. — М., 2006. — 20 с.
5. Albaladejo P., Marret E., Piriou V. et al. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force // Br. J. Anaesth. — 2006; 97: 580—582.
6. Alghamdi A.A., Moussa F., Fremes S.E. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis // J. Card. Surg. — 2007; 22: 247—256.
7. Burger W., Chemnitius J.M., Kneissl G.D. et al.. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis // J. Intern. Med. — 2005; 257: 399—414.
8. Crossley G.H., Poole G.E., Rozner M.A. et al. The Heart Rhytm Society Expert Consensus Statement on the perioperative management of implantable defibrillators, pacemakersand arrhythmia monitors: Facilities and patient management. Joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA) and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) // Heart Rhytm. — 2011; 8 (7): 1114—1154.
9. Dentali F., Ageno W., Imberti D. Retrievable vena cava filters: clinical experience // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2006; 12: 304—309.
10. Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S. et al. The perioperative management of antithrombic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. — 2008; 133 (6Suppl): 299—339.
11. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American College of Cardiology Foundation // JACC. — 2010; 55: 934—947.

PA01-02_2012.indb 42 27.02.2012 15:48:45

12. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. — 2008; 133: 381—453

13. Guidelines of myocardial revascularization of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2010; 31: 2501—2555.

14. Guidelines on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2007; 28: 230—268.

15. Kortel W., Cattaneo M., Chassot P-G. et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC) // Thromb. Haemost. — 2011; 105: 743—749.

16. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. et al. Management of antithrombic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting // Thromb. Haemost. — 2010; 103: 13—28.

17. Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. ESC Clinical Practice Guidelines // Eur. Heart J. — 2007; 28: 1598—1660.

18. Peter K., Myles P.S. Perioperative antiplatelet therapy: A knife-edged choice between thrombosis and bleeding still based on consensus rather than evidence // Thromb. Haemost. — 2011; 105: 750—751.

19. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur. Heart J. — 2009; 30 (22): 2769—2812.

20. Rabbits J.A., Nutall G.A., Brown M.J. et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // Anesthesiology. — 2008; 109: 596—604.

21. Schouten O., van Domburg R.T., Bax J.J. et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are are associated with an increase in major adverse cardiac events // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007; 49: 122—124.

22. Simon A.B. Perioperative management of the pacemaker patient // Anesthesiology. — 1977; 46: 127—131.

23. Seshadri T., Tran H., Lau K.K. et al. Ins and outs of inferior vena cava filters in patients with venous thromboembolism: the experience at Monash Medical Centre and review of the published reports // Intern. Med. J. — 2008; 38: 38—43

24. Shapiro W.A., Roizen M.F., Singleton M.A. et al. Intraoperative pacemaker complications // Anesthesiology. — 1985; 65: 319—322.

25. Sun J.C., Whitlock R., Cheng J. et al. The effect of preoperative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infection, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review and randomized and observational studies // Eur. Heart J. — 2008; 29: 1057—1071.

26. Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thomson K.D. et al. An estimation of the global volume of surgery: a modeling strategy based on available data // Lancet. — 2008; 372: 139—144.

27. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (new version 2009) // Eur. Heart J. — 2009; 30: 2369—2413.

АНОНС

Одеський національний медичний університет

VII Південноукраїнська науково-практична конференція «Сучасні проблеми атеросклерозу — від гіпотез до фактів», яка присвячена 100-річчю холестеринової теорії атеросклерозу М.М. Анічкова та С.С. Халатова (1912–2012 рр.)

11 квітня 2012 року, м. Одеса
(Згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2012 р.)

Пріоритетні програмні питання

- Етіологія та патогенез атеросклерозу
- Діагностика, лікування і профілактика захворювань, зумовлених атеросклеротичним ураженням артерій та асоційованої патології — цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та ін.

Передбачено видання збірника тез доповідей.
Публікація тез безкоштовна.
Тези в електронному варіанті слід надсилати до **20 березня 2012 р**.

Місце проведення: вул. Грецька, 48, Одеський академічний російський драматичний театр
Оргкомітет: Одеський національний медичний університет
65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2;
тел.: (048) 725-20-63, факс (048) 762-05-38;
тел. моб.: (067) 489-32-55 (телефонувати з 18.00 до 21.00);
(067) 480-55-82 (телефонувати з 13.00 до 15.00);
e-mail: alcard@ukr.net

PA01-02_2012.indb 43 27.02.2012 15:48:45

Т.В. Мироненко, А.М. Лошак, Л.В. Диденко,
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Синдром вегетативной дисфункции в клинической картине мозгового инфаркта

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются актуальной проблемой современной ангионеврологии. Это связано с тенденцией к увеличению частоты сосудистых заболеваний головного мозга как в Украине, так и за ее пределами. Распространенность ЦВЗ в нашей стране составляет 8219,3 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 984,8 на 100 тыс. населения.

В структуре ЦВЗ ведущее место занимают инсульты, которые представляют серьезную угрозу для жизни пациентов. Так, каждые 4,5 мин у одного жителя Украины случается инфаркт головного мозга, причем в 29% наблюдений — повторный. Каждые 16 мин один житель Украины умирает в результате инсульта, причем в нашей стране смертность от этого заболевания превышает аналогичный показатель в России; у женщин он выше в 2 раза, а у мужчин — в 1,5 раза [1, 16, 18, 25].

Таким образом, распространенность инсультов сегодня имеет характер глобальной эпидемии, что значительно снижает уровень здоровья и ухудшает качество жизни населения [26, 42].

В структуре инсультов превалируют ишемические нарушения мозгового кровообращения.

Клиническая картина ишемического инсульта (ИИ) четко очерчена и определяется локализацией пораженного сосудистого бассейна. Вместе с тем существуют отдельные неврологические нарушения, которые являются облигатным признаком ИИ и сопровождают последний как в острый, так и в отдаленный период. К числу подобных расстройств относят вегетативную дисфункцию.

Вегетативные расстройства могут быть симптомом ИИ, показателями прогрессирования отека мозга, и наконец, причиной смерти как осложнения со стороны кардиоваскулярной системы.

Кардиальная летальность в острый период ИИ имеет сложный генез. Она связана прежде всего с нарушением вегетативной регуляции сердца со стороны центральных, в частности стволовых и подкорковых структур.

При острой цереброваскулярной патологии резко повышается активность симпатической нервной системы, что сопровождается повышением уровня катехоламинов в крови.

Вегетативные расстройства отмечаются при ИИ любой локализации. Их развитие при инсультах в стволовых отделах мозга связано, в частности, с ишемией ретикулярной формации, поражением *locus coeruleus*, вегетативных ядер блуждающих нервов и других структур.

При ИИ, преимущественно полушарной локализации, поражаются корково-подкорковые вегетативные центры лимбико-ретикулярного комплекса и также формируется вегетативная недостаточность. В связи с этим можно предположить, что вследствие ИИ возникают нарушения регуляции вегетативного гомеостаза, которые приводят к усугублению гемодинамических, метаболических, энергетических изменений и могут быть признаками неблагоприятного течения постинсультных осложнений. К числу последних отнесены повышенная концентрация в крови катехоламинов, в частности, норадреналина, стрессовая гипергликемия, возникающие чаще всего при локализации инфарктов в островковой зоне [2, 20].

Hakan Ag и Murat Arsava (2008) показали, что автономная дисрегуляция в сочетании с такими факторами, как лихорадка, лейкоцитоз, полицитемия, асептическое воспаление в зоне некроза и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут привести к прогрессированию ишемических изменений в головном мозге. По мнению авторов, даже артериальная гипертензия (АГ) может быть включена в этот список как фактор, прогностически неблагоприятный в отношении исходов ИИ.

Согласно данным литературы, основной причиной смерти в острейший период ИИ является

PA01-02_2012.indb 44 27.02.2012 15:48:46

непосредственно неврологическое поражение (отек головного мозга, дислокационный синдром), а в острый и восстановительный периоды снижение двигательной активности пациентов нередко приводит к смерти от вторичных осложнений — пневмоний, пищеводных, желудочно-кишечных кровотечений, сепсиса, инфаркта миокарда (ИМ) и др.

Следует отметить, что кардиоваскулярные расстройства наблюдаются в течение острейшего, острого, восстановительного и резидуального периодов ИИ. Об этом красноречиво свидетельствуют приведенные ниже данные.

В первый месяц после ИИ в 51% случаев летальных исходов их причиной становятся непосредственно неврологические осложнения, в 22% — респираторные инфекции, в 12% наблюдений — осложнения со стороны кардиоваскулярной системы, частота которых в течение года увеличивается в 2–3 раза [5, 20]. Возникает ситуация, когда пациенты, перенесшие ИИ, чаще умирают от кардиальных причин, чем непосредственно от самого ИИ [24].

С одной стороны, причиной смертности этих больных от кардиальной патологии является чрезвычайно высокая распространенность заболеваний кардиоваскулярной системы в данной популяции. Так, у большинства пациентов с ИИ (75–80%) выявляется следующая сопутствующая кардиальная патология — ишемическая болезнь сердца, нарушение сердечного ритма, пороки сердца различной этиологии, миокардиты, перенесенный ранее ИМ, а также операции на сердце (протезирование клапанов, аортокоронарное шунтирование, имплантация водителя ритма и др.) в анамнезе. Следует отметить и тот факт, что у 80% больных с ИИ отмечают АГ, которая сопровождается формированием гипертрофии левого желудочка [34, 37, 49, 51]. В связи с этим вполне логичным является декомпенсация и прогрессирование уже имеющейся кардиальной патологии в острый период ИИ.

С другой стороны, нарушения работы сердца могут изначально быть связаны непосредственно с патологией головного мозга. Многими исследователями описано появление ЭКГ-феноменов в острейший период ИИ в виде изменения сегмента *ST*, инверсии зубца *T*, периодического появления волны *Q*, напоминающих изменения при ИМ, нарушения сердечного ритма [27].

Полученные данные свидетельствуют не только о существовании тесных кардиоцеребральных связей, но и об их активации при ИИ. Можно предположить сложное и многостороннее влияние поражения головного мозга на функцию органов и систем, нарушение деятельности которых в свою очередь способно привести к срыву витальных функций и внезапной смерти [15]. Внезапная смерть больных при ИИ наступает вследствие ряда причин: некоторые из них определяются при аутопсии (отек головного мозга с дислокацией, тромбоэмболия легочной артерии, ИМ), другие причины остаются неизвестными. Большинство исследователей полагают, что в последнем случае вероятно отмечается развитие фатальных сердечных аритмий [16, 55].

Сдвиги центральной вегетативной регуляции, возникающие при ИИ, являются отражением не только патологии регулирующих структур вегетативной нервной системы (ВНС), но и существования саногенетических процессов в организме пациентов.

По мнению ряда исследователей [21], фатальными являются эффекты, вызванные активацией симпатического отдела ВНС. Как известно, стволовой уровень вегетативной иннервации сердца наиболее значим. Он включает в себя синее пятно (норадренергический центр), ядра шва (серотонинергический центр), ядра одиночного тракта, парасимпатические ядра IX и X пар черепных нервов. Именно в продолговатом мозге афферентные вегетативные волокна от ангиорецепторов и рецепторов миокарда, идущие в составе блуждающих нервов или симпатических волокон, заканчиваются в ядре одиночного пучка, дорсальном ядре блуждающего нерва и вегетативных нейронах бульбарного сосудодвигательного центра (СДЦ).

Согласно традиционному представлению о СДЦ, замыкание большинства кардиальных рефлекторных дуг происходит на этом уровне, однако в настоящее время установлено, что афферентные проекции достигают гипоталамуса, лимбической коры и коры полушарий головного мозга. Поэтому СДЦ можно охарактеризовать как диффузную сеть функционально связанных нейронов, расположенных на различных уровнях центральной нервной системы.

Известно, что в стволе головного мозга существует две функциональные группы вегетативных ядер, которые обеспечивают парасимпатическую и симпатическую эфферентную иннервацию внутренних органов. Поэтому стволовая локализация ИИ всегда манифестирует срывом вегетативной иннервации внутренних органов и развитием в них функциональных либо органических расстройств.

Внутриорганная иннервация сердца имеет свои особенности. К ним относится наличие интрамуральных сердечных ганглиев, которые осуществляют регуляцию работы сердца, посылая импульсы по собственным интракардиальным дугам (рис. 1). Второй особенностью вегетативного иннервационного аппарата сердца является наличие в нем хемо- и барорецепторов, которые реагируют на колебания парциального давления кислорода и углекислого газа в крови, исполняя роль первого звена обратной связи сердца с центральной нервной системой [19, 56].

Лимбическая кора комплекса является высшим регуляторным центром интегративной деятельности, активируя не только вегетативные центры, но и когнитивные (мезолимбические) и моторные (ретикуло-спинальный тракт) проводящие пути.

Осуществление функций лимбико-ретикулярного комплекса трактуется и с точки зрения теории

PA01-02_2012.indb 45 27.02.2012 15:48:46

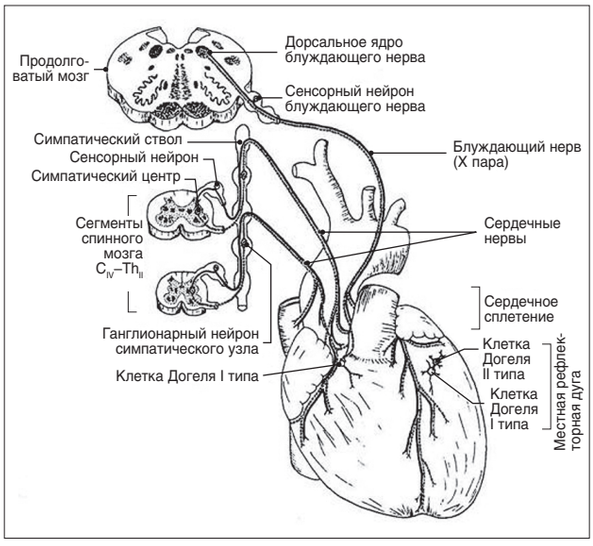


Рис. 1. Иннервация сердца

Рис. 2. Островковая зона в глубине височной доли (макропрепарат)

функциональной межполушарной асимметрии [32], при этом учитывается преимущественно правополушарное обеспечение вегетативной регуляции ритма сердца [45].

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о функциональной межполушарной асимметрии мозга. Так, нарушения сердечного ритма наиболее часто отмечаются при правополушарных ИИ [50]. Считается, что более существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой автономной регуляции оказывают кора островка, область амигдалы, группа латеральных ядер гипоталамуса [57, 60].

При углубленном изучении характера вегетативной дисфункции в зависимости от локализации очага инфарцирования установлено, что у пациентов с пораженным правым полушарием (86%) развиваются вегетативные расстройства по парасимпатико-тоническому типу со снижением сосудистого тонуса вен, артериол и активацией структур лимбико-ретикулярного комплекса.

При локализации очага в левой гемисфере мозга, напротив, наблюдаемые вегетативные расстройства имеют симпатико-тоническую направленность, которая проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления и соответственно — сосудистого тонуса, а также затруднением венозного оттока.

Подобной точки зрения придерживается С.М. Кузнецова и соавторы (2010), считая, что существует четкая клиническая градация между право- и левополушарными ИИ, сопровождающаяся асимметричными гемодинамическими изменениями и разнонаправленными сдвигами биоэлектрической активности головного мозга. В связи с этим авторы патогенетически обосновывают дифференцированные подходы в нейропротективной терапии при право- и левополушарных ИИ.

Следует отметить и такие особенности вегетативной регуляции системы «мозг — сердце», как непосредственное участие в этом процессе премоторной и островковой зоны коры головного мозга. Островок — *lobus insularis* (*insula*), локализующийся в глубине височных долей больших полушарий, является связующим звеном в цепи интегративных вегетативных путей, объединяющих кору больших полушарий, лимбическую систему, подкорково-стволовые вегетативные центры (рис. 2).

Имеются указания на то, что патологические изменения на электрокардиограмме более характерны для поражения (ишемии) именно островковой зоны [6, 53].

Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению нарушений иннервации миокарда при внезапной смерти, и сопоставление полученных данных с морфобиохимическими изменениями гипоталамуса, продолговатого мозга, образований экстрапирамидной системы подтвердили их связь с нейрорегуляторными метаболическими расстройствами.

Установлено, что после значительного истощения содержания норадреналина во внутрисердечных сплетениях, то есть после нарастающей десимпатизации миокарда, возникает предрасположенность к развитию фибрилляции желудочков вследствие развивающейся повышенной чувствительности кардиомиоцитов к медиаторам, усиленный выброс которых, возможно, связан с повышением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной нейротрансмиттерной системы [14, 52].

Патогенез кардиальных расстройств в острый период ИИ изучен сравнительно хорошо, выделены нейрогуморальные (повышение концентрации адреналина, норадреналина, провоспалительных простагландинов, сывороточных ферментов в плазме крови) механизмы. При этом отмечено влияние активации внутрисосудистого тромбообразования, нарушений электролитного обмена, повышения внутричерепного давления на формирование постинсультной кардиальной дисфункции [13, 35].

PA01-02_2012.indb 46 27.02.2012 15:48:46

Достоверным и высокочувствительным биохимическим маркером повреждения миокарда при ИИ является появление в плазме крови тропонина. В ряде исследований при определении уровня тропонина-I у пациентов в острый период ИИ получены следующие результаты. Повышение тропонина-I выше нормы определяется в 67% случаев при ИИ, однако его концентрация была невысокой (0,4–1,1 нг/мл). Наибольшие колебания тропонина-I регистрировались в первые 3 сут от развития ИИ, а к концу острого периода заболевания этот показатель значительно снижался (при благоприятном течении).

Повышение сывороточного уровня маркеров некроза миокарда у пациентов в острый период ИИ связано с центральной вегетативной дисрегуляцией, активацией ее симпатического звена и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ИИ [17, 22].

Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, являются наиболее выраженными индикаторами изменений, возникающих в регуляторных процессах при ИИ. Эти изменения предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям в мозге и могут быть признаками церебральной недостаточности.

Благодаря определенным эпидемиологическим исследованиям установлена взаимосвязь между профилем частоты сердечных сокращений до и после физической нагрузки (вегетативное обеспечение деятельности) и показателем летальности от кардиоваскулярной патологии при ИИ [33, 59].

В последнее время широко используется анализ вариабельности сердечного ритма для возможного прогнозирования неблагоприятных сердечных осложнений при ИИ. Он представляет собой временные колебания интервалов между последовательными сокращениями сердца (интервалов *R–R*) и рассматривается как маркер активности ВНС [31, 38].

Наряду с кардиоваскулярными нарушениями при ИИ часто отмечаются и другие вегетативные расстройства, такие как изменение терморегуляции, асимметричный гипергидроз, чувство холода в паретичных конечностях наряду с кожно-трофическими нарушениями в них, изменение показателей углеводного, белкового метаболизма. В ряде исследований показана значительная асимметрия кожной температуры парализованных как верхних, так и нижних конечностей по сравнению со здоровыми. Наиболее заметные различия кожной температуры регистрировались при проведении кожной термометрии нижних конечностей, где термоасимметрия достигала 6,8 °С. При этом более выраженная гипотермия была отмечена у пациентов с грубыми моторными расстройствами, спастичностью по сравнению с больными без моторного дефицита [40, 47, 48].

Представляют интерес проведенные исследования другой группы авторов, изучающих типы различных местных вегетативных реакций (окраска кожных покровов, кожная температура, влажность, наличие боли или кожно-трофических расстройств), возникающих в контралатеральных (относительно очага поражения) конечностях у пациентов в острый период ИИ. Ими проведен системный анализ корреляции между острой вегетативной дисфункцией (ОВД) и локализацией очага инфаркта (кора пред- и/или постцентральной извилины, лучистый венец, базальные ганглии, внутренняя капсула, таламус, стволовые отделы), а также возрастом, полом пациентов, характером неврологического дефицита.

Различная степень ОВД была установлена у 71% пациентов, кроме того, определена позитивная корреляция ее выраженности с поражением корково-подкорковых отделов мозга и отрицательная корреляция при локализации патологического процесса в стволе головного мозга. Отсутствовала корреляционная связь между выраженностью ОВД и возрастом, полом больных с ИИ, установлено существенное влияние на развитие ОВД таких неврологических нарушений, как сенсорный дефицит и гиперкинетический синдром [46].

ИИ, развиваясь в различные периоды цикла «сон — бодрствование», — классический пример того, как вегетативная дисфункция влияет на течение неврологического заболевания и как развитие заболевания провоцируется теми физиологическими изменениями, которые характерны для различных фаз сна [3, 4]. Медицинская статистика свидетельствует о том, что в течение суток ИИ развивается наиболее часто в период с 6:00 до 12:00 — у 46% больных, в 20% случаев — с 12:00 до 18:00, в 17% наблюдений — с 00:00 до 6:00 и с 18:00 до 24:00.

По данным различных авторов, от 25 до 45% случаев ИИ случаются в ночное время. При этом ряд исследователей особое внимание уделяют временному переходу «конец ночного сна — начало утра». Первые несколько часов после пробуждения являются особенно опасными в плане развития ИИ [10, 11].

Для всех форм и стадий ИИ характерны грубые нарушения механизмов как генерации сна и его стадий, так и их поддержания, проявляющиеся в сокращении длительности сна, частых пробуждениях, продолжительных включениях бодрствования и дремоты среди ночи, дисбалансе между отдельными стадиями. Причиной этого являются не только гибель и повреждение мозговой ткани локального характера, но и расстройства общей и местной гемодинамики, возникновение отека и смещения вещества головного мозга, попадание крови в ликворные пути и, как следствие, — раздражение различных структур, находящихся в пределах ствола мозга [44].

Доказано, что факторами, оказывающими наибольшее влияние на качество ночного сна, являются характер, размер, локализация патологического процесса, стадия развития заболевания [36, 43].

PA01-02_2012.indb 47 27.02.2012 15:48:46

Острый период ИИ характеризуется целым рядом клинических и полисомнографических особенностей. Клиническими особенностями является наличие выраженных, трудно контролируемых гемодинамических, общемозговых и очаговых неврологических процессов.

Грубые нарушения сознания (сопор, кома), как правило, сопровождаются медленноволновой активностью, исключающей возможность выделения отдельных стадий сна, а в большинстве случаев — вследствие отсутствия таковых [9, 17]. Вместе с тем появление отдельных стадий и феноменов сна на фоне диффузной общемозговой электрической активности является прогностически благоприятным признаком [7, 12].

При сохраненном сознании в острейший период ИИ достаточно часто отмечается как полифазность, так и инверсия цикла «сон — бодрствование» вследствие циркадных расстройств. Если в первом случае больные засыпают несколько раз в течение суток, то во втором отмечается смещение цикла «сон — бодрствование»: дневной сон и ночное бодрствование. Характерными признаками острейшего периода ИИ, сопровождающегося общемозговой симптоматикой, являются нарушение инициации, поддержания сна и изменение его целостной картины, увеличение времени поверхностного сна, бодрствования во сне с частыми пробуждениями и отсутствие фазы быстрого сна (ФБС), то есть наличие дисфункции систем мозга, отвечающих за сон [28].

Более выраженные диссомнии наблюдаются при правополушарных ИИ, что поясняется дисфункцией глубинных механизмов взаимосвязи правого полушария головного мозга и гипногенных структур мозга.

Кроме нарушений ночного сна, у пациентов с ИИ наблюдаются и другие выраженные вегетативные расстройства — сердечные аритмии, АГ, абдоминалгии, симпатоадреналовые пароксизмы, кардиалгии.

Левое полушарие головного мозга более тесно связано с активирующими системами мозга. Существует точка зрения, что именно последнее обстоятельство служит причиной частого нарушения сознания при левополушарных ИИ, при этом отмечается связь между степенью сохранности речевой функции и ФБС, что свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания.

Степень диссомнии оказывается более выраженной при стволовой локализации ИИ. Так, при локализации очага ишемии в продолговатом мозге наблюдается реакция дельта-сна в связи с увеличением активирующего влияния ретикулярной формации и бульбарными расстройствами дыхания.

При поражении варолиева моста уменьшается длительность ФБС, увеличивается ее латентный период.

Локализация ИИ в мезэнцефальных структурах приводит к уменьшению активационных сдвигов во сне [30].

Чем больше нарушена структура сна в остром периоде ИИ, тем хуже прогноз в дальнейшем восстановительном периоде. Также отмечено, что пациенты, преморбидно имевшие определенные проблемы со сном (долгое засыпание, частые пробуждения, раннее пробуждение, неудовлетворенность ночным сном), независимо от других факторов имели и худшие показатели качества сна в остром периоде ИИ [29].

Характерным для ИИ, развившегося во время ночного сна, является высокая представленность ФБС, что с учетом сопровождающей эту фазу «вегетативной бури» (тахикардия, АГ, тахипноэ, гипертермия, коагулопатия) может быть одной из причин развития ИИ в это время суток. По наблюдениям отдельных авторов, у пациентов, у которых ИИ случился утром, по сравнению с теми, у которых ИИ развился днем или вечером, отмечается наименьшая продолжительность быстрого сна. Важным является также и тот факт, что к проблеме нарушений сна во время инсульта у этих больных присоединяется и проблема нарушений дыхания во сне. От 20 до 40% пациентов с ИИ имеют патологическое нарушение дыхания в виде апноэ/гипоапноэ во сне [39].

Известно, что каждый эпизод апноэ сопровождается повышением артериального давления. АГ, связанная с избыточным влиянием симпатико-адреналовой системы (САС), характеризуется преимущественным повышением диастолического артериального давления, также наблюдается циклическое колебание давления в легочной артерии. Клинически значимая правополушарная недостаточность развивается у 12–13% пациентов с симпатикотонией. Для пациентов с повышенной активностью САС во время ИИ характерны ночные нарушения сердечного ритма. Практически у всех пациентов во время эпизода апноэ наблюдают синусовую аритмию с выраженной брадикардией, вплоть до короткого периода асистолии, которая резко сменяется тахикардией после его окончания.

У пациентов с гиперфункцией САС возможна выраженная предсердная и желудочковая экстрасистолия, преходящая атриовентрикулярная блокада разной степени, суправентрикулярная и желудочковая тахикардия. Не исключено, что фибрилляция желудочков у пациентов с гиперфункцией САС при ИИ может стать причиной внезапной смерти во сне. Можно предположить, что указанные изменения возникают на фоне значительного снижения сатурации кислорода у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией, особенно на фоне ИИ [58].

У пациентов с чрезмерной активностью САС восстановительный период ИИ протекает медленнее, так как важную роль при этом играет дополнительная гипоксия на фоне симпатикотонии [41].

Проведенный аналитический обзор литературы о характере изменений деятельности ВНС

PA01-02_2012.indb 48 27.02.2012 15:48:47

у пациентов, перенесших ИИ преимущественно в острый период, позволяет сделать следующие выводы:

1. ВНС, обеспечивая адаптационно-трофические функции в организме, непосредственно участвует в комплексе нейрогенных и гуморальных изменений, запускаемых ИИ. Поэтому изменения центральной вегетативной регуляции, происходящие при ИИ, являются отражением не только патологии управляющих структур нервной системы, но и формирования саногенетических процессов в организме больных.

2. Исследование состояния ВНС при острой церебральной ишемии продемонстрировало, что высокая активность симпатической нервной системы нередко проявляется кардиальной дисфункцией. Одним из возможных механизмов реализации повреждения головного мозга, которое сопровождается повышением кардиальной летальности в острый период ИИ, может считаться расстройство автономной регуляции сердца. Активация симпатического звена ВНС, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, приводит к приступам аритмий, изменениям на электрокардиограмме и ишемическим поражениям миокарда, влияющим на исход заболевания и повышающим риск внезапной смерти. Состояние симпатикотонии расценивается как усиление функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на острую церебральную ишемию. Кардиоваскулярные расстройства сохраняются в течение всего острого периода ИИ и занимают доминирующее положение в структуре смертности у пациентов с умеренным неврологическим дефицитом.

3. Теория функциональной межполушарной асимметрии мозга объясняет дифференциацию характера наблюдаемых вегетативных расстройств в зависимости от локализации очага ИИ. Правополушарные ИИ вызывают вегетативную дисфункцию парасимпатотонической направленности, которая сопровождается снижением тонуса вен, артериол, активацией структур лимбико-ретикулярного комплекса. Левополушарные ИИ сопровождаются вегетативными расстройствами симпатико-тонической направленности с повышением периферического сосудистого сопротивления, сосудистого тонуса, затруднением венозного оттока. На выраженность вегетативных расстройств, наблюдаемых при ИИ, существенное влияние оказывают преимущественно корково-подкорковая локализация очага поражения, превалирование у больных сенсорных и экстрапирамидных расстройств.

4. В остром периоде ИИ часто отмечаются и другие вегетативные расстройства — терморегуляторные, диссомнии, апноэ во сне, дисритмии, выраженность которых связана с существующей межполушарной асимметрией.

Литература

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга // Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005: 66–81.
2. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М., 2000. — 624 с.
3. Вейн А.М. Стресс и сон у человека. — М.: Нейромедиа, 2004. — 96 с.
4. Ворончихина С.А. Нарушения сна у больных инсультами и их коррекция // Вестник Первой областной клинической больницы. — 2000; 2: 12–17.
5. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (часть 2) // Вестник интенсивной терапии. — 1995: 2: 15–18.
6. Дубенко О.Е. Кардиальная дисфункция при остром мозговом инсульте // Здоров'я України. — 2007: 21/1: 79.
7. Золотарев О.В., Дорохов Е.В., Яковлев В.Н. Нарушение функций вегетативной нервной системы при ишемических инсультах стволовой локализации // Журнал теоретической и практической медицины. — 2004: 2 (3): 34–37.
8. Кузнецова С.М., Егорова М.С., Глушко С.Ф. Влияние метаболических цитопротекторов на биоэлектрическую активность головного мозга у пациентов с кардиоэмболическим инсультом // Український неврологічний журнал. — 2010; 1 (14): 44–51.
9. Левин Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы. — М.: Медпрактика, 2005. — 115 с.
10. Левин Я.И., Ковров Г.В. Нарушения сна и фармакологическая коррекция в психоневрологической практике / Consulium medicum Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003; 5 (3): 5–8.
11. Левин Я.И., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р. и др. Мозговой инсульт и ночной сон // Совр. психиат. им. П.Б. Ганнушкина. — 1998; 3: 13–15.
12. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт // РМЖ. — 2008; 16 (12): 1677–1681.
13. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В. Патология вегетативной нервной системы / Учеб.-методическое пособие — Уфа: ГОУ ВПО «Башкирский гос. мед. ун-т Росздрава», 2007. — 60 с.
14. Маркелов Г.И. Заболевания вегетативной нервной системы. — К., 1948. — 618 с.
15. Мироненко Т.В., Сорокин Ю.Н., Бахтояров П.Д. Избранные вопросы ангионеврологии. — Луганск, 2008. — 286 с.
16. Мироненко Т.В., Євтушенко В.В., Лошак Г.М. та ін. Реабілітація пацієнтів після мозкових інсультів // Метод. рекомендації. — Луганськ, 2011. — 63 с.
17. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта // Український медичний часопис. — 2001; 5 (25): 216.
18. Стулин И.Д., Синкин М.В. Современная клинико-инструментальная диагностика смерти мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006; 1: 57–64.
19. Савустьяненко А.В. Вплив вегетативної регуляції на перебіг системної запальної відповіді / Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.14 / НАН України, Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця. — К., 2008. — 20 с.
20. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Системные гипертензии (приложение к журналу Consillium medicum). — 2005: 7 (1): 3–10.
21. Скляров О.Я, Касий Є.Р., Андріюк Л.В. Фізіологічні та клінічні основи регуляції вегетативних функцій: Навч. посібник для студентів медичних навчальних закладів / За ред. Є.М. Панасюка. — Львів, 1995. — 103 с.

Полный список литературы, включающий 62 пункта, находится в редакции.

PA01-02_2012.indb 49 27.02.2012 15:48:47

В.А. Ануфриев, А.В. Ярославцев, Н.Ю. Векслер, Т.В. Ануфриева, М.А. Прокофьева,
Московская городская клиническая больница № 79

Нарушение спинального кровообращения как клиническая маска расслаивающей аневризмы аорты у больного с синдромом Марфана

Расслаивающая аневризма аорты (РАА) — внезапное образование дефекта во внутренней оболочке стенки аорты с последующим проникновением потока крови в ее дегенеративно измененный средний слой. Заболевание наблюдается у 1 из 10 тыс. госпитализированных больных. Развитие РАА связано с дегенерацией медии вследствие атеросклеротического процесса на фоне длительно существующей артериальной гипертензии, реже оно становится результатом прямой травмы или ятрогении.

Особое место занимает развитие РАА **при синдроме Марфана**, который определяется в 6–9% случаев РАА. Синдром Марфана — дегенеративное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором нарушен синтез фибриллина и эластина. При синдроме Марфана отмечают такие признаки внешнего вида больного: высокий рост, астеническое телосложение, длинные конечности, арахнодактилия, деформация грудной клетки. У 80% больных отмечают поражения органа зрения: отслойка сетчатки, подвывих и вывих хрусталика, близорукость высокой степени из-за увеличения аксиального размера глазного яблока.

Фатальным для больных с синдромом Марфана может стать поражение сердечно-сосудистой системы: нарушение эластинового каркаса медии аорты приводит к расширению корня аорты с развитием недостаточности аортального клапана, аневризме и РАА. Сердечно-сосудистые осложнения при отсутствии своевременной диагностики и хирургической коррекции служат наиболее частой причиной смерти больных с синдромом Марфана в достаточно раннем возрасте (на 3–4-м десятилетии жизни).

РАА возникает остро и ассоциируется с очень высокой летальностью: без лечения 25% пациентов умирает в течение 24 ч, 50% — в течение 48 ч. Единственный метод радикальной помощи — хирургическое вмешательство в условиях специализированного отделения. При этом эффективность лечения напрямую зависит от качества и скорости диагностики этого заболевания. Однако полиморфизм клинических проявлений и масок РАА часто приводит к диагностическим ошибкам и низкому проценту прижизненной диагностики. Наиболее часто отмечаются коронарные и желудочно-кишечные клинические маски РАА, реже — легочные, почечные и церебральные. Больных доставляют в стационар с диагнозами: инфаркт миокарда, острый панкреатит, мезентериальный тромбоз, нарушение спинального и мозгового кровообращения. В связи с этим представляет интерес следующее клиническое наблюдение.

Больной ***С.*** в возрасте 43 лет 25.09.2009 в 11 ч 46 мин был госпитализирован в экстренном порядке в приемное отделение Московской городской клинической больницы № 79 с жалобами на боль в верхних отделах живота, иррадиирующую в спину, слабость в ногах. Примерно в 10 ч у пациента внезапно возникла интенсивная боль в эпигастрии, через 10–15 мин — ослабли нижние конечности, появилось онемение нижней половины тела от уровня пупка. Зафиксировано повышение артериального давления (АД) до 210/120 мм рт. ст. Госпитализирован с диагнозом: нарушение спинального кровообращения.

В анамнезе гипертоническая болезнь с 20 лет, в течение последних 10 лет регулярно принимал гипотензивные препараты. В 1991 г. перенес отслойку сетчатки, вследствие чего является инвалидом I группы по зрению. В 1996 г. отмечался спонтанный пневмоторакс. У больного клинически установлен диагноз: синдром Марфана (медико-генетическое исследование не проводилось). Кроме того, пациент страдает мочекаменной болезнью и язвенной болезнью желудка.

При госпитализации состояние тяжелое. Телосложение астеническое, килевидная деформация грудной клетки. Кожные покровы обычной влажности, лицо гиперемировано. Атрофические стрии на бедрах. Гипермобильность, рекурвация в крупных

PA01-02_2012.indb 50 27.02.2012 15:48:47

суставах. Пупочная грыжа. Готическое нёбо. В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания — 22 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений — 98 уд./мин, АД — 180/90 мм рт. ст. Живот мягкий, перитонеальных симптомов не выявлено.

Неврологический статус: сознание ясное, речь не нарушена. Менингеальных знаков нет. Черепно-мозговая иннервация в норме. Амавроз вследствие перенесенной в 1991 г. отслойки сетчатки. Нижняя параплегия с низким мышечным тонусом, сухожильные рефлексы ног низкие, торпидны. Патологических стопных знаков нет. Анестезия с сегмента D_9. Нарушение мочеиспускания по типу недержания.

В приемном отделении больного осмотрели терапевт, хирург и невролог. Заключение терапевта: на момент осмотра диагноз окончательно не установлен (острый панкреатит? обострение язвенной болезни желудка?). Заключение хирурга: данных в пользу острой хирургической патологии нет. Заключение невролога: острое нарушение спинального кровообращения, вероятно в артерии Адамкевича; нижняя вялая параплегия. В связи с тяжелым состоянием больного госпитализировали в блок интенсивной терапии I неврологического отделения.

Клинический анализ крови при поступлении: лейкоцитоз — $17{,}5 \times 10^9$/л со сдвигом формулы влево (миелоциты — 3%, палочкоядерные — 16%, сегментоядерные — 61%, моноциты — 2%, лимфоциты — 18%), гемоглобин — 130 г/л, эритроциты — $4{,}48 \times 10^{12}$/л, тромбоциты — 254×10^9/л, скорость оседания эритроцитов — 10 мм/ч.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца, диффузные изменения миокарда.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 19,3 ммоль/л, печеночные ферменты, билирубин общий и прямой, креатинин и мочевина в пределах нормы. Гипергликемия была расценена как проявление стрессового синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Рентгенография черепа: травматические изменения костей не определяются; турецкое седло и сосудистый рисунок свода черепа без патологии.

Рентгенография грудной клетки: легочные поля без патологических теней; корни структурные; сердце нормальной конфигурации.

Пациент был осмотрен офтальмологом, проведена консультация выездного нейрохирурга. Заключение: спинальный инсульт. Рекомендовано: рентгенография грудного отдела позвоночника (прямая и боковая проекция), магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника. В экстренном нейрохирургическом вмешательстве не нуждается.

Назначено лечение: вазоактивные препараты, нейротрофики, витамины, антибиотики, противоотечная терапия, инфузионная терапия (2200 мл/сут), β-блокаторы, седативные препараты. На фоне терапии сохранялся прежний неврологический дефицит и жалобы на умеренную боль в животе.

С 6 ч следующего дня отмечалось прогрессирующее снижение АД без реакции на инотропную поддержку. В 7 ч 10 мин на фоне снижения АД до 85/60 мм рт. ст. развилась кома, диффузная мышечная гипотония, арефлексия, зрачки узкие, без реакции на свет. В 8 ч 20 мин зафиксированы признаки клинической смерти, цианоз лица и верхней половины туловища. Реанимационные мероприятия в полном объеме не привели к положительному эффекту.

Клинический диагноз: спинальный инсульт по ишемическому типу, вероятнее в артерии Адамкевича. Осложнения: отек мозга, дислокационный синдром; тромбоэмболический синдром; отек легких. Сопутствующие заболевания: расслаивающая аневризма грудного отдела аорты? атеросклероз аорты и коронарных артерий; гипертоническая болезнь II стадии; язвенная болезнь желудка вне обострения; синдром Марфана; мочекаменная болезнь.

При патологоанатомическом исследовании установлено: смерть наступила вследствие РАА с поражением восходящей части, дуги, нисходящей части, грудного и брюшного отделов до бифуркации брюшной аорты с поражением магистральных ветвей (чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий, правой и левой почечных артерий). Образование массивной внутрисосудистой гематомы осложнилось развитием острой ишемии органов брюшной полости, почек и нижних конечностей (некроз желудка, поджелудочной железы, множественные некрозы печени, селезенки, сегментарные некрозы тонкой и толстой кишки, очаговые некрозы правой и левой почки). Гиповолемический шок (выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, запустевание камер сердца и магистральных сосудов, острое общее малокровие).

Приведенный клинический пример демонстрирует, что диагностика РАА представляет существенные трудности. Сложность данного случая состояла в том, что обычные методы исследования (рентгенография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) не выявили изменений, которые могли бы помочь в установлении правильного диагноза. Кратковременность пребывания больного в стационаре не позволила использовать более информативные диагностические методы (трансторакальная или чреспищеводная эхокардиография, аортография, магнитно-резонансная томография органов грудной клетки). Несмотря на это, клинико-анамнестические данные (синдром Марфана в анамнезе, острое начало с интенсивного болевого приступа, фатальные некорригируемые гемодинамические нарушения) позволили предположить наличие у больного РАА.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале «Лечебное дело», 2011, 1: 115–118.

PA01-02_2012.indb 51 27.02.2012 15:48:47

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
Асоціація кардіологів України

Наукова підсумкова сесія Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» з координаційною нарадою головних обласних спеціалістів — кардіологів, кардіохірургів, терапевтів та інтервенційних кардіологів з питань удосконалення надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в Україні

1–2 березня 2012 року, м. Київ

На науковій підсумковій сесії будуть викладені основні результати роботи з різних напрямів кардіології, що проводилася в Центрі у 2011 р., обговорені сучасні стандарти лікування найбільш поширених серцево-судинних захворювань. Будуть проведені наукові засідання, лекції, майстер-клас «Інтернет-комунікації в забезпеченні спеціалізованої консультативної допомоги» та відбудеться конференція молодих учених.

Буде проведена **Координаційна нарада головних спеціалістів** (кардіологів, кардіохірургів, терапевтів) МОЗ та НАМН України з питань надання медичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в Україні, на якій будуть підведені підсумки і розроблені основні напрями подальшої координації діяльності кардіологів, кардіохірургів та терапевтів.

Місце проведення — Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, вул. Народного ополчення, 5, м. Київ.

Реєстрація учасників — 1 березня 2012 р. з 8 год 30 хв у вестибюлі ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».

Початок роботи — 1 березня 2012 р. о 9 год. 30 хв у конференц-залі ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».

Проїзд — тролейбусами № 8, 21, 22, 40 до зупинки вул. Смілянська.
Адреса Оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»,
тел./факс: (044) 249-70-03, 275-66-22;
e-mail: stragh@bigmir.net

PA01-02_2012.indb 52 27.02.2012 15:48:47

Л.А. Шевченко,
Запорожский государственный медицинский университет

Сочетание хирургических и консервативных методов лечения с целью повышения терапевтической эффективности у пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями больших размеров

Разрыв церебральных артериовенозных мальформаций (АВМ), относящихся к группе сосудистых мальформаций и обусловленных преимущественно нарушениями морфогенеза церебральной сосудистой системы, является одной из значимых причин геморрагического инсульта [1—4]. Их подразделяют на врожденные и приобретенные. Формирование приобретенных мальформаций наиболее часто обусловлено последствиями перенесенных черепно-мозговых травм, особенно при наличии переломов в проекции синусов (сигмовидного, поперечного). АВМ, вовлекающие сигмовидный синус, являются наиболее частыми их формами [1, 2]. Помимо указанной выше причины, приобретенные АВМ могут быть обусловлены перенесенным микозом, сифилисом, а также атеросклерозом, опухолями и генетическими факторами (в связи с экспрессией генов, контролирующих морфогенез сосудистой системы) [5].

Лечение сосудистых мальформаций — непростая задача, которая чаще всего решается хирургическим путем. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о недостаточной эффективности хирургических воздействий, что, на наш взгляд, обусловлено множеством причин, таких как размеры, структура, локализация АВМ, степень вовлечения венозных синусов, врожденные пороки развития мозговых оболочек, довольно часто сочетающиеся с мальформациями.

В литературных источниках имеются указания и на то, что оперативное лечение АВМ с использованием современных эндоваскулярных методик может стать причиной летального исхода или развития неврологического дефицита в послеоперационный период [1, 2, 6]. В то же время необходимо отметить, что в комплекс современных хирургических методов входят такие высокоэффективные методики, как эндоваскулярные (эмболизация функционирующих афферентов, субтотальная эндоваскулярная эмболизация, трансвенозная эмболизация), а также прямые хирургические вмешательства, направленные на устранение шунтирования, которые создается в АВМ, либо его создание при некоторых вариантах мальформаций.

Консервативные методы лечения включают компрессионную терапию, назначаемую при наличии противопоказаний к проведению эмболизации. С некоторой осторожностью могут быть назначены ангиопротективные средства с целью уменьшения гипоксии, всегда возникающей у лиц с АВМ. Вместе с тем их применение, несомненно, инициирует вазоактивные эффекты, которые в свою очередь способствуют усилению коллатерального кровообращения, что может оказывать негативное влияние на клиническое течение АВМ (если образование проявляет себя клинически).

В связи с вышесказанным вполне обоснованно следует рассматривать варианты применения ангиопротективных средств, не реализующих вазоактивные эффекты, а также препаратов, обеспечивающих определенные полимодальные воздействия, и, в том числе, нормализацию регенерационно-репаративных процессов, определенные антиоксидантные и ангиопротективные эффекты. Указанные воздействия, на наш взгляд, инициируя полифакторные эффекты, и, прежде всего, ангиотрофопротективные, антигипоксемические и антиоксидантные (последние обеспечивают сохранность клеточных и митохондриальных мембран клеток сосудистой стенки), а также возможно и определенные позитивные воздействия на синтез коллагена III типа, способны нормализовать метаболизм во внутреннем и среднем слоях измененных сосудов [4, 7, 8]. Препараты, обладающие описанными эффектами, на наш взгляд, возможно способны благоприятно воздействовать и на течение АВМ, замедляя их прогрессирование.

Среди указанной группы лекарственных средств, на наш взгляд, препаратом выбора является мексидол, который был разработан научными учреждениями

PA01-02_2012.indb 53 27.02.2012 15:48:49

Российской Федерации и прошел клинические испытания в 25 лечебных заведениях России и Украины, получив позитивную оценку и соответствующие сертификаты.

Мексидол, обладая выраженным антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, оказывает также и ноотропное действие. Этот препарат, улучшая энергетический обмен клетки, значительно активизирует энергосинтетические функции митохондрий, повышает синтез биогенных аминов, обусловливая повышение интенсивности синаптической передачи. Сукцинат, входящий в состав мексидола, значительно улучшает электрон-транспортную функцию митохондрий нейронов. Мексидол также ингибирует перекисное окисление липидов, что приводит к снижению концентрации свободных радикалов, повышению активности антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы. Данные терапевтические эффекты обеспечивают сохранность клеточных и митохондриальных мембран, ингибируют синтез тромбоксана А и одновременно способствуют повышению синтеза простациклина, обладающего антиконстрикторным эффектом, что в целом оказывает антиатерогенное действие. Гиполипидемические эффекты мексидола обеспечиваются посредством снижения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Подтверждена роль мексидола в модуляции рецепторных комплексов клеточных мембран, а также его способность обеспечивать ГАМК- и ацетилхолинпротективные эффекты. Последнее реализуется вследствие воздействий мексидола на соответствующие рецепторы, что инициирует нормализацию функции биологических мембран митохондрий и нейронов.

Таким образом, описанные эффекты мексидол обеспечивает на нейрональном, сосудистом и метаболическом уровнях, а также имеет противосудорожную активность, которая реализуется его положительным воздействием на ГАМК-эргическую трансмиссию.

Все вышеизложенное стало основанием для применения мексидола в сочетании с препаратами клеточной терапии (биообъектами) у пациентов с АВМ больших размеров, у которых неоднократные оперативные вмешательства с использованием современных эндоваскулярных методик не привели к ожидаемому терапевтическому эффекту, а консервативная терапия сопровождалась экзацербацией течения АВМ.

В связи с этим было проведено лечение пациентов с инкурабельными АВМ с помощью описанных выше средств, которые обеспечили выраженный терапевтический эффект и привели к торможению прогрессирующего течения мальформаций.

Целесообразность применения биообъектов была обусловлена их высокой васкулопротективной и нейропротективной эффективностью, вследствие наличия в них ростовых факторов, нейропептидов, эмбриональных стволовых клеток [7—10]. Все вышеизложенное стало основанием проведения лечения биообъектами в сочетании с антиоксидантной терапией (мексидолом) [11].

Клиническое наблюдение

В качестве примера было проведено наблюдение за пациентом ***М.***, у которого была выявлена АВМ больших размеров, исходящая из системы наружной сонной артерии (в виде многочисленной сети сосудов, дренированных в венозную систему околоушной области). У данного пациента было применено сочетанное лечение в виде трех последовательных хирургических вмешательств, а затем — консервативная терапия.

Пациент ***М.*** в возрасте 53 лет начал отмечать повышение артериального давления (АД) в течение 5 лет, в связи с чем нерегулярно принимал гипотензивные средства. В течение последних 3 лет появился непостоянный шум в голове, преимущественно в правой околоушно-затылочной области, спустя 1 год он стал постоянным и периодически сопровождался пульсацией, иррадиирующей в правую затылочную область.

В связи с указанными жалобами пациент был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии Запорожской областной клинической больницы осенью 2004 г.; при проведении ангиографического исследования было выявлено исходящую из системы правой наружной сонной артерии сеть сосудов, дренирующихся в венозную систему, расположенную в затылочной области (рис. 1). Для проведения оперативного лечения — эмболизации артериовенозного соустья — пациент был направлен в отделение сосудистой нейрохирургии клинической больницы (Украина). В отделении сосудистой нейрохирургии было проведено два оперативных вмешательства с предварительным повторным ангиографическим исследованием. Первое оперативное вмешательство было выполнено с целью устранения артериовенозного шунтирования из бассейна правой наружной сонной артерии; спустя неделю проведено второе — с целью эмболизации невыключенных афферентов микронизированными эмболами. После операций состояние пациента улучшилось, патологический шум регрессировал. Пациент был выписан с диагнозом «артериовенозные фистулы правой заушной области».

Вместе с тем через 1,5 мес состояние пациента вновь ухудшилось. На фоне повышенного АД появился шум в околоушной области, ощущение пульсации, головокружение, общая слабость, нарушение сна. При повторной церебральной ангиографии (17 марта 2005 г.) было выявлено АВМ в правой заушной области с множеством афферентных сосудов, исходящих из бассейна правой наружной сонной артерии, и мелким афферентом, исходящим из бассейна правой внутренней сонной артерии (от ее менингогипофизарного ствола), а также мелким афферентом, исходящим от левой позвоночной артерии. Проведено третье оперативное вмешательство с целью субтотальной эндоваскулярной эмболизации АВМ правой заушной области (17 марта 2005 г.). В результате лечебных мероприятий состояние пациента улучшилось. Выписан с диагнозом «артериовенозная мальформация правой заушной области. Послеоперационная ишемическая нейропатия правого лицевого нерва». На рисунке 2 представлена

PA01-02_2012.indb 54 27.02.2012 15:48:49

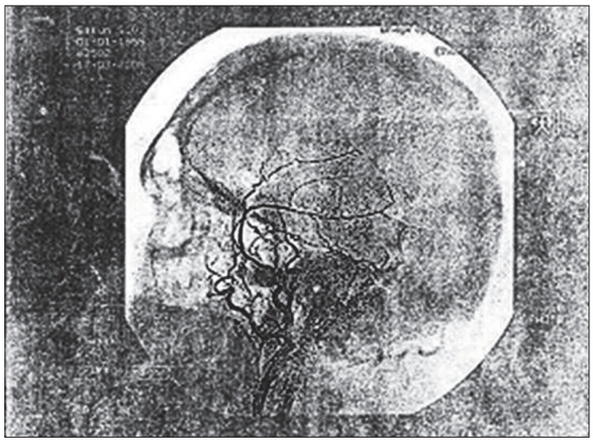


Рис. 1. Ангиограмма пациента *М.*, свидетельствующая о наличии АВМ между правой наружной сонной артерией и экстрацеребральной венозной сетью правой затылочной области

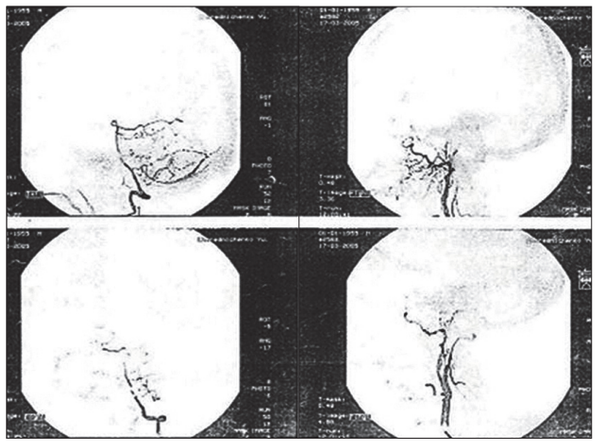


Рис. 2. Ангиограмма пациента *М.*, проведенная после оперативного вмешательства — субтотальной эндоваскулярной эмболизации АВМ

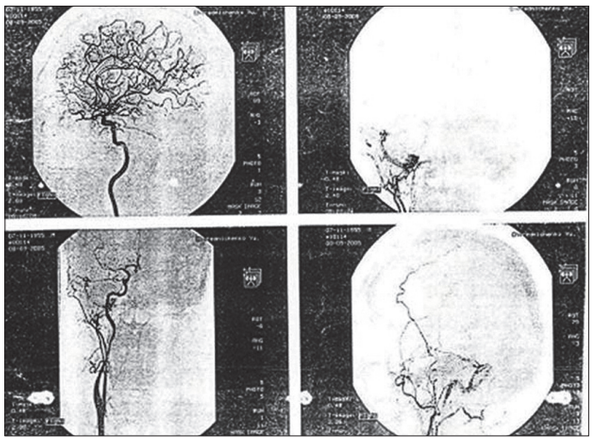
положительная динамика ангиографической картины после проведенного оперативного лечения.

С сентября 2005 г. состояние пациента вновь стало ухудшаться, что проявилось резко выраженным пульсирующим шумом с иррадиацией в правое ухо. При проведении ангиографического исследования (октябрь 2005 г.) были выявлены артериовенозные фистулы правой заушной области с множеством мелких афферентных артерий из бассейна правой наружной сонной артерии (верхнечелюстной и затылочной) и менингогипофизарного ствола (из бассейна правой внутренней сонной артерии) со сбросом в сигмовидный синус (рис. 3). На проведенном консилиуме было принято решение о нежелательности четвертого оперативного вмешательства и целесообразности проведения консервативного лечения под наблюдением невропатолога.

Проводимые в дальнейшем терапевтические мероприятия не привели к улучшению, сохранялась головная боль, наблюдалось усиление пульсирующего шума, появились атаксия, панастения, депрессия. В этот же период пациент продолжал консервативное лечение у невропатолога. Назначенные лекарственные средства, значительно улучшающие микроциркуляцию (актовегин, солкосерил) в терапевтических дозах, привели к временному улучшению, но спустя 1,5 мес состояние пациента вновь значительно ухудшилось. Применение других эффективных ангиопротективных препаратов (сермиона, инстенона, гинкго билобы в терапевтических дозах) также не привело к улучшению, что, по-видимому, было связано с интенсификацией микроциркуляции и увеличением количества афферентов мальформации.

На очередной консультации в отделении сосудистой хирургии было выявлено усиление кровотока по мелким афферентным артериям из бассейна правой наружной сонной артерии, повышение интенсивности гемоциркуляции по менингогипофизарному стволу (из правой внутренней сонной артерии) с дальнейшим сбросом крови в сигмовидный синус, что и обусловило отсутствие терапевтического эффекта от проводимых воздействий, о чем свидетельствуют и представленные ангиограммы (см. рис. 3).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, в правом полушарии мозжечка определялась мелкая сосудистая мальформация, дренирующаяся в сигмовидный синус, что дало основание сделать вывод о наличии артериовенозной фистулы между наружной сонной артерией и сигмовидным



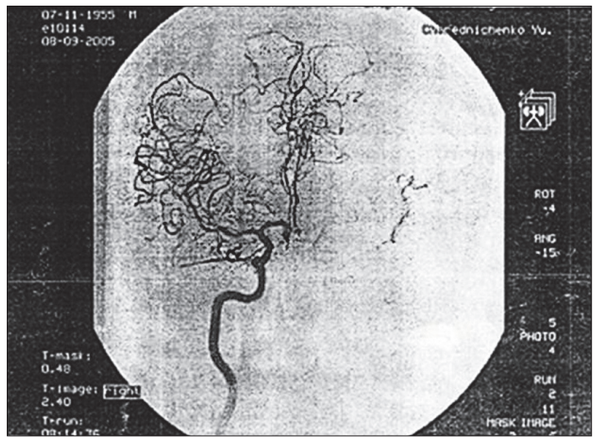


Рис. 3. Данные ангиографии пациента *М.*, проведенной в сентябре 2005 г., свидетельствующие о появлении артериовенозных фистул с множеством мелких афферентных артерий из бассейна правой наружной сонной артерии и менингогипофизарного ствола из бассейна правой внутренней сонной артерии, которые связаны с сигмовидным синусом

PA01-02_2012.indb 55 27.02.2012 15:48:49

синусом. Последнее свидетельствовало об экзацербации заболевания в виде увеличения размеров мальформации и ее распространения на церебральные структуры.

Все вышеизложенное, свидетельствующее об определенном прогрессировании заболевания у данного пациента, позволило высказать мнение о возникшей опасности как для здоровья, так и для жизни пациента. Последняя была обусловлена смешиванием артериальной и венозной крови вследствие прогрессирования АВМ, приводяшей к развитию гипоксии мозговой ткани и повышающей риск разрыва мальформации. Определенную сложность в лечении данной АВМ, несомненно, представляла и невозможность применения традиционных эффективных сосудистых препаратов, так как последнее приводило к интенсификации кровотока по афферентам, что могло способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

В связи с вышеизложенным пациенту был назначен мексидол и щадящая гипотензивная терапия (позволившая поддерживать АД в пределах 130/80 мм рт. ст.). Повторяющиеся курсы терапии мексидолом, обладающим полимодальными эффектами (антигипоксемическим, антиоксидантным, нейро- и ангиопротективным) проводились по следующей схеме: ежедневные внутривенные капельные инфузии препарата в дозе 800 мг до № 10, затем в дозе 600 мг в виде внутривенных капельных инфузий до № 10; затем применение мексидола продолжалось в виде внутримышечных инъекций (400 мг) до № 10. Дальнейшее применение препарата проводили внутрь в дозе 250 мг 1 раз в сутки в течение нескольких месяцев с последующим повторением пролонгированного курса терапии (данная схема применения препарата предложена разработчиками).

Помимо описанной выше антиоксидантной терапии, пациенту были проведены две трансплантации биообъекта (криоцелл-гемоклетки) с интервалом в 6 мес, сочетавшихся с применением криоцелл-криокорда.

Проведение двух курсов лечения биообъектами на фоне пролонгированной антиоксидантной терапии привело к значительно выраженному субъективному и объективному улучшению состояния пациента: практически полностью регрессировали шум, цефалгия, атаксия, депрессия, повысилась работоспособность. Данные компьютерного анализа реоэнцефалографии каротидного и вертебробазилярного бассейна также подтверждали позитивную динамику. На рисунках 5 и 6 изображено улучшение кровообращения в бассейне сонных и позвоночных артерий (на рис. 5 представлена реоэнцефалограмма до лечения, на рис. 6 — после лечения). Представленные реоэнцефалограммы подтверждают увеличение объема интрацеребральной гемоциркуляции преимущественно в бассейне сонных артерий, о чем свидетельствует и значительное увеличение амплитуды реоэнцефалографической кривой. Отмечается также определенная нормализация верхних показателей реоэнцефалограммы (уменьшение признаков горбовидного плато), изменение положения дикротического зубца с определенной тенденцией к его нормальному положению. Вместе с тем позитивные изменения в бассейне позвоночных артерий были выражены более слабо. Проведенная в июне 2007 г. магнитно-резонансная ангиография экстра- и интрацеребральной сосудистой системы мозга также свидетельствовала об определенном регрессе АВМ (на серии магнитно-резонансных ангиограмм (протокол МРТ + МРА № 163833, ID 111388 от 20.06.2007) в проекции сигмовидного синуса справа отмечался сигнал от АВМ размерами 0,5 × 1,8 × 0,56 см, питаемой из наружной сонной артерии с фрагментарно визуализируемыми сосудами в заушной области справа) в виде значительного уменьшения афферентов АВМ и отсутствии признаков ее интрацеребральной локализации.

Комментарий. *Вследствие проведенной консервативной терапии был достигнут выраженный терапевтический эффект, который полностью стабилен в течение всего последующего времени на фоне продолжающейся терапии антиоксидантом Мексидол (в виде ее коротких курсов) гипотензивной терапии (в связи с повышенным уровнем АД) и гиполипидемическими средствами (статинами). Результаты стабильно высокой эффективности в лечении АВМ описанными препаратами позволяет высказать мнение об определенной обратимости течения АВМ и ее благоприятном прогнозе.*

Таким образом, сосудистые мальформации в бассейне церебральных, а иногда и церебрально-экстрацеребральных сосудов, АВМ, имеющие идентичную локализацию, всегда представляют значительные трудности в обосновании правильной тактики и проведении адекватных лечебных воздействий. Современные методики хирургического лечения являются высокоэффективными. Используется шунтирование либо выключение шунтов (что отмечалось у нашего пациента); весьма эффективными являются эндоваскулярные вмешательства, в том числе и эндоваскулярная эмболизация и ряд других методик [6].

Вместе с тем при крупных АВМ эффективность хирургических вмешательств носит весьма неоднозначный характер, не всегда удается достигнуть значительно выраженного эффекта, что и обусловливает поиски терапевтических мероприятий, в том числе и консервативных, при указанных патологических изменениях сосудов головы.

Данная группа заболеваний относится к труднокурабельным или инкурабельным нозологическим формам, что может быть обусловлено структурой, большими размерами и локализацией описанных АВМ, особенностями возникшего патологического шунтирования в церебральном, а иногда и в церебрально-экстрацеребральном сосудистых бассейнах, состоянием общей и церебральной гемодинамики, различными вариантами течения мальформаций, степенью и особенностями формирующейся декомпенсации церебрального кровообращения вследствие ее прогрессирующего течения, что может быть чревато неблагоприятным исходом заболевания.

Следовательно, высказанное мнение об определенной целесообразности применения сочетанного лечения (хирургического и консервативного) АВМ

PA01-02_2012.indb 56 27.02.2012 15:48:50

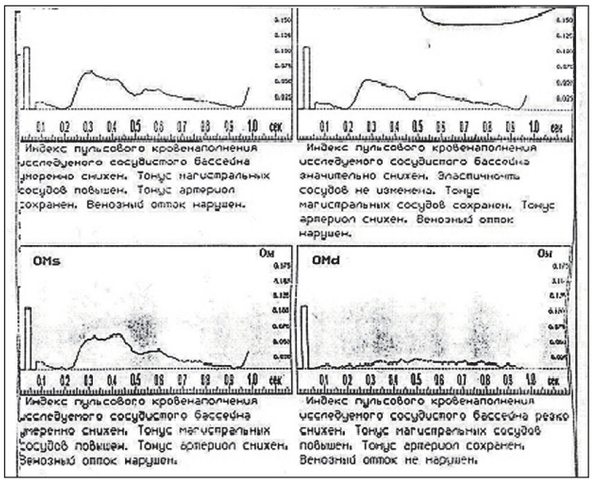
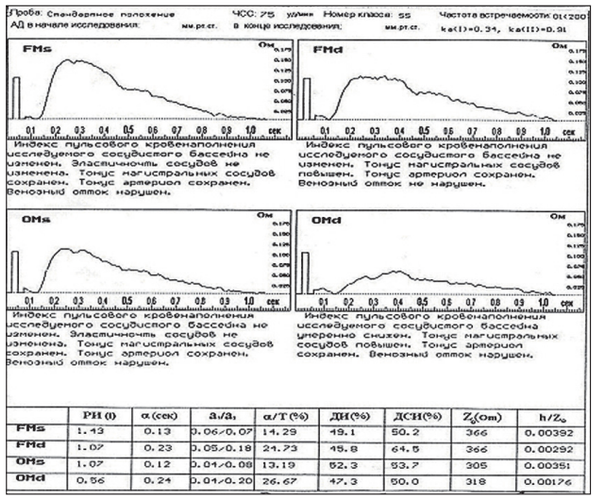


Рис. 5. Реоэнцефалограмма пациента *М.*, свидетельствующая о выраженном нарушении гемоциркуляции в бассейне сонных и резко выраженном нарушении в бассейне позвоночных артерий, проведенная после оперативного вмешательства в октябре 2005 г.



	РИ (I)	α (сек)	a_1/a_2	α/T (%)	ДИ(%)	ДСИ(%)	Z_0(Ом)	h/Z_0
FMs	1.13	0.13	0.06/0.07	14.29	49.1	50.2	366	0.00392
FMd	1.07	0.23	0.05/0.18	24.73	45.8	64.5	366	0.00292
OMs	1.07	0.12	0.04/0.08	13.19	52.3	53.7	305	0.00351
OMd	0.56	0.24	0.04/0.20	26.67	47.3	50.0	318	0.00176

Рис. 6. Реоэнцефалограмма пациента *М.*, проведенного после консервативного лечения, свидетельствующая об определенной положительной динамике в течение заболевания, сделанная в мае 2006 г.

вполне обосновано. Применение высокоэффективного препарата, каким является представленный антиоксидантный препарат Мексидол, в сочетании с препаратами клеточной терапии может способствовать определенной стабилизации течения мальформации и торможению ее прогрессирования.

Описанные принципы лечения АВМ могут быть использованы клиницистами по согласованию с сосудистыми хирургами, нейрохирургами. Консервативное лечение, несомненно, улучшит качество жизни пациентов, будет способствовать замедлению развития неврологического дефицита, а также увеличению продолжительности жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.

***

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
Благодійний фонд «За безпечну медицину»
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА
V Національний конгрес

20–22 березня 2012
Київ, Будинок кіно (вул. Саксаганського, 6)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Сучасні підходи до лікування пульмонологічних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Медицина невідкладних станів та медицина катастроф
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України

а також:

- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, інфектології

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу на головній сторінці інтернет-порталу www.chil.com.ua

Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Офіційні делегати конгресу отримають Сертифікат

Генеральний спонсор

gsk GlaxoSmithKline

Офіційний спонсор

ZENTIVA У СКЛАДІ САНОФІ

Головний науковий спонсор

KRKA

Спонсори

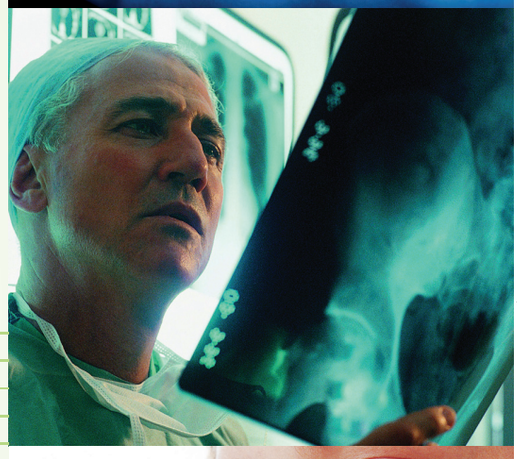
Cilag GmbH, Lilly, НИЖФАРМ, OLFA, Pfizer, PRO PHARMA, SERVIER, WÖRWAG PHARMA

Інформаційні партнери

Еженедельник Аптека www.apteka.ua, Заславский, Здоров'я України, Здоров'я України. Медичні журнали, Сімейна медицина, Therapia, Український медичний часопис, PFI IFPT

Туристичний партнер

VIVO TRAVEL



Оргкомітет: Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, 7 офіс; тел./факс +38 (044) 200 17 73, e-mail: office@newvivo.com.ua

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200 17 20 або office@vivotravel.com.ua

Emeka Kesieme[1], Chinenye Kesieme[1], Nze Jebbin[2], Eshiobo Irekpita[1], Andrew Dongo[1]

Тромбоз глубоких вен: клинический обзор

Обзор литературы в отношении проблемы тромбоза глубоких вен охватил данные, начиная с 1970 г. и до настоящего времени, с использованием поиска в библиотеках, журнальных публикациях на эту тему и данных Medline. Были собраны и изучены полные тексты материалов, в том числе релевантные ссылки. Из всех материалов была извлечена информация, касающаяся эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, исследований, профилактики, лечения и осложнений тромбоза глубоких вен.

Введение

Тромбоз представляет собой процесс образования патологической массы из компонентов крови в пределах сосудистой системы живого организма. Когда этот процесс происходит в глубоких венах, то речь идет о тромбозе глубоких вен (ТГВ).

Установление точного диагноза ТГВ чрезвычайно важно для предотвращения возможного смертельного осложнения — эмболии легочной артерии (ЛЭ) и отсроченных осложнений в виде посттромботического синдрома и легочной гипертензии. Важно также избегать неоправданного назначения антикоагулянтов пациентам с высоким риском развития кровотечений, даже если это состояние не уточнено [1].

Клинические признаки ТГВ неспецифичны, поэтому постоянно развиваются новые подходы к диагностике этого состояния. Цель этой публикации — критически рассмотреть современное состояние знаний по данной теме с целью совершенствования методов профилактически и лечения для практикующих врачей.

Классификация тромбоза глубоких вен

ТГВ нижних конечностей классифицируется как:
1) проксимальный (патологический процесс локализован в подколенной или бедренной вене);
2) дистальный (при вовлечении в процесс икроножных вен).

В клиническом отношении проксимальный тромбоз вен имеет большее значение и связан с тяжелыми хроническими заболеваниями (активный рак, застойная сердечная и дыхательная недостаточность) или с возрастом старше 75 лет; тогда как дистальный тромбоз чаще связан с такими факторами риска, как недавно перенесенные оперативные вмешательства и длительный постельный режим. Смертельная ЛЭ, как правило, является следствием проксимального ТГВ [19]. Посттромботический синдром — хроническое, потенциально инвалидизирующее состояние, характеризующееся отеками ног, болью, венозными эктазиями и индурацией кожи. Через 1 год после ТГВ этот диагноз устанавливают в 17–50% случаев [20].

Редкие проявления венозной тромбоэмболии (ВТЭ) являются формами острого массивного венозного тромбоза с нарушением венозного оттока из сосудов конечностей. К ним относятся белая и синяя болевые флегмазии и венозная гангрена. При белой болевой флегмазии тромбоз происходит только в основных глубоких венозных коллекторах конечности, обходя при этом коллатеральные вены. Однако при синей болевой флегмазии тромбоз распространяется по коллатеральным венам, что приводит к массивной секвестрации жидкости и еще более значительному отеку.

Клинические признаки

Анамнез и клиническое обследование не являются надежными методами диагностики ТГВ [21]. ТГВ нижних конечностей может протекать как с наличием симптомов, так и без них. ТГВ нижних

[1]Specialist Teaching Hospital, Irrua, Nigeria; [2]University of Port Harcourt Teaching Hospital, Nigeria.

PA01-02_2012.indb 59 27.02.2012 15:48:56

конечностей обычно протекает без эритемы, боли, локального повышения температуры, отека или болезненности при пальпации. Пациенты с клиническими симптомами с проксимальным ТГВ могут предъявлять жалобы на боль и отеки нижних конечностей, а также на болезненность при пальпации задней части голени [22, 23]. При ТГВ может наблюдаться симптом Хоманса. Большинство из этих признаков не являются специфичными, поэтому обычно требуется более детальное клиническое обследование. При остром венозном тромбозе и беременности венозные тромбы чаще всего локализуются в левой нижней конечности [11]. Это может наблюдаться вследствие сдавления левой подвздошной вены правой подвздошной артерией (синдром Мея — Тернера) [24].

Белая болевая флегмазия характеризуется такими симптомами, как отек, боль и побледнение без цианоза, в то время как при синей болевой флегмазии ко всем этим симптомам добавляется цианоз, который характерно распространяется проксимально вплоть до образования волдырей/булл.

Факторы риска

R. Virchow описал три состояния, которые предрасполагают к развитию тромбоза — так называемая триада Вирхова. Эта триада включает повреждение эндотелия, стаз крови или ее турбулентный ток и гиперкоагуляцию. Стаз и эндотелиальное повреждение играют важную роль в формировании ТГВ после травмы или хирургического вмешательства, в то время как повышенная свертываемость крови является причиной большинства случаев спонтанного ТГВ. По крайней мере у 96% пациентов с ВТЭ отмечается хотя бы один фактор риска [25].

Риск возникновения заболевания может быть разделен на приобретенный или наследственный. При сочетании генетических дефектов с одним или несколькими приобретенными факторами риска или при комбинации генетических дефектов или сочетании двух приобретенных факторов возникает риск развития ВТЭ, который превышает значение одного фактора в отдельности [26].

У взрослых можно выделить следующие состояния, которые предрасполагают к развитию ВТЭ: старение, карциномы и ассоциированное лечение, длительная неподвижность, инсульт или паралич, ранее перенесенные эпизоды ВТЭ, застойная сердечная недостаточность, острые инфекции, беременность или послеродовой период, обезвоживание, гормональная терапия, варикозное расширение вен, длительные перелеты, острые воспалительные заболевания кишечника, заболевания соединительной ткани и нефротический синдром. Другими приобретенными факторами, с которыми связан повышенный риск развития ВТЭ, в последнее время считают стойкое повышение уровня D-димера и атеросклероз [27].

Оральные контрацептивы, особенно те, которые содержат прогестины третьего поколения, повышают риск развития ВТЭ [28]. Риск возникновения ТГВ, связанный с длительными перелетами, называется синдромом эконом-класса [29]. При перелетах на большие расстояния он составляет 3–12% и связан с такими патофизиологическими изменениями, как стаз крови, гипоксия и обезвоживание [30]. V. Aken и соавторы показали, что лица с повышенным уровнем интерлейкина-8 имеют больший риск развития венозного тромбоза, тем самым поддерживая теорию о важной роли воспаления в этиопатогенезе венозного тромбоза [31].

Среди детей наиболее важными пусковыми факторами развития тромбоэмболии являются наличие центральных катетеров для проведения инфузий, рак и химиотерапия. Тяжелая инфекция, серповидно-клеточная анемия, травмы и антифосфолипидный синдром являются примерами клинических состояний, которые связаны с повышенной свертываемостью крови [33].

Генетические факторы риска можно разделить на сильные, средние и слабые [34]. К сильным факторам относят дефицит антитромбина, протеинов C и S. Умеренно сильные факторы риска включают в себя наличие фактора V Лейдена, протромбина 20210A и фибриногена 10034T, а также любой группы крови, кроме первой. К слабым генетическим факторам риска относят недостаток фибриногена, факторов XIII и XI.

С целью прогнозирования чаще всего рекомендуют использовать модель, разработанную Wells и коллегами. На основании клинических симптомов и факторов риска пациентов распределяют на 3 группы: с низкой, умеренной и высокой вероятностью развития ТГВ. В группе с высокой вероятностью развития патологии риск возникновения ТГВ составляет 85%, с умеренной вероятностью — 33% и с низкой — 5% [36]. Тем не менее в более позднем исследовании Wells и коллеги оптимизировали диагностический процесс путем стратификации пациентов на две категории риска: «маловероятный ТГВ», если клиническая оценка ≤ 1, и «вероятный ТГВ» — при суме баллов > 1 (табл. 1) [37].

Определение уровня D-димера

D-димер является продуктом распада сетчатого фибрина, который образуется сразу после разложения тромбин-генерируемых фибриновых сгустков под действием плазмина. Он отражает глобальную активацию системы свертывания крови и фибринолиза [38]. D-димер признан лучшим биомаркером для ранней диагностики ВТЭ. Сочетание клинической стратификации риска и определения уровня D-димера в крови может исключить ВТЭ у более чем 25% пациентов с симптомами, указывающими на ВТЭ без необходимости в дополнительных методах исследования [39]. Даже у пациентов с клиническими признаками периодически повторяющегося ТГВ комбинация клинической оценки и определения уровня D-димера оказалась достаточно полезной для исключения ТГВ [40].

PA01-02_2012.indb 60 27.02.2012 15:48:57

Таблица 1. Тест оценки вероятного прогноза (по Wells)

Признак	Баллы
Активный рак (текущее лечение / терапия проводилась в течение последних 6 мес / паллиативное лечение)	1
Паралич, парез или недавняя гипсовая иммобилизация нижних конечностей	1
Больной находился в постели 3 дня или ему проводилось серьезное оперативное вмешательство под общей или регионарной анестезией в течение предшествующих 12 нед	1
Локализованная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	1
Отек всей ноги	1
Отек в области задней части голени 3 см > бессимптомной стороны (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	1
Пастозность поврежденной ноги	1
Коллатеральные поверхностные вены (неварикозные)	1
Эпизоды ТГВ в анамнезе	1
Альтернативный диагноз также или более вероятен, чем ТГВ	–2

Примечания: маловероятный ТГВ ≤ 1; вероятный ТГВ ≥ 2.

Уровень D-димера определяют с помощью:

- иммуноферментного анализа (ИФА);
- реакции латекс-агглютинации;
- реакции агглютинации эритроцитов в общем анализе крови (Red blood cell whole blood agglutination assay — SimpliRED).

Эти анализы различаются по чувствительности, специфичности, вероятностям определения и вариабельности среди пациентов с подозрением на ВТЭ. Среди методов определения содержания D-димера ИФА является более чувствительным и позволяет с большей вероятностью определить отрицательные результаты исследования.

Тесты, определяющие уровень D-димера, обладают высокой чувствительностью (до 95%), но низкой специфичностью для того, чтобы доказать ВТЭ. Отрицательная прогностическая ценность для пациентов с негативными результатами анализов содержания D-димера в крови достигает 100%. Таким образом, отрицательный тест на D-димер позволяет с уверенностью исключить как ТГВ, так и ЛЭ. Ложноположительные результаты тестирования на предмет наличия D-димера были отмечены при воспалительном процессе [41], беременности [42], злокачественных образованиях [43] и у лиц пожилого возраста [44]. Было также показано, что клиническая значимость измерения уровня D-димера уменьшается с возрастом [45]. Использование в диагностике возрастных пороговых значений D-димера до сих пор является предметом дискуссий. Несколько исследований показали, что уровень D-димера повышается с гестационным возрастом и при осложненных беременностях (например, при преждевременных родах, отслойке плаценты и гестационной гипертензии) [46–48]. Повышенный уровень D-димера оказался предиктором неблагоприятного исхода (стойкие тромбозы, рецидив или посттромботический синдром) у детей с острыми тромботическими заболеваниями [49]. Ложноотрицательные результаты теста были отмечены после применения гепарина, поэтому рекомендуется проводить тест на предмет наличия D-димера до назначения пациенту этого препарата [43]. Другие причины ложноотрицательных результатов — позднее выявления заболевания (симптомы длились более 2 нед) и небольшие ТГВ ниже колена.

Ультрасонография вен

Венозная ультрасонография является методом выбора у пациентов с вероятным ТГВ [50]. Это неинвазивный, безопасный, доступный и относительно недорогой метод исследования. Существует три типа венозной ультрасонографии: компрессионное ультразвуковое исследование — УЗИ (только в В-режиме), дуплексное сканирование (В-режим и допплеровский сигнал) и отдельно – цветная допплерография. При дуплексной ультрасонографии кровоток в нормальных венах спонтанный и зависит от фаз дыхания. В цветном УЗИ кровотока импульсный допплеровский сигнал используется для получения изображений [51]. Компрессионное УЗИ, как правило, проводится на проксимальных глубоких венах, в частности общей бедренной, бедренной, подколенной, в то время как сочетание дуплексного УЗИ и цветного дуплексного исследования чаще применяют для исследования подвздошной вены и глубоких вен голени [52].

Основным ультразвуковым критерием выявления венозного тромбоза является неспособность сжатия просвета вены при легком давлении зондом. К другим критериям ультразвуковой диагностики венозного тромбоза относятся утрата фазовой структуры, при которой кровоток определяется как непрерывный; положительный ответ на пробы Вальсальвы или сжатия (дуплексное УЗИ) и полное отсутствие спектральных или цветовых допплеровских сигналов из венозного просвета [53].

Другими преимуществами УЗИ вен является способность диагностировать иные патологические состояния (кисты Беккера, поверхностные или внутримышечные гематомы, лимфаденопатии, бедренная аневризма, поверхностный тромбофлебит и абсцесс), а также полное отсутствие облучения. Основные ограничения заключаются в сниженной способности диагностики дистальных тромбов [22]. Сжимаемость вен может быть ограничена такими особенностями пациента, как ожирение, отеки и боль при пальпации, а также наличие шины или другого устройства для иммобилизации, которые ограничивают доступ к конечности. Чувствительность и специфичность метода компрессионного УЗИ в В-режиме с/без цветного

PA01-02_2012.indb 61 27.02.2012 15:48:58

дуплекса для диагностики симптоматического, проксимального ТГВ составляет соответственно 95 и 96% [54]. Для тромбоза глубоких вен голени чувствительность венозного УЗИ составляет только 73% [55].

Повторное или серийное венозное УЗИ показано при отрицательных результатах первичного обследования у пациентов с клиническими симптомами, у которых с высокой вероятностью подозревают ТГВ, когда альтернативные методы диагностики противопоказаны или недоступны. Было выявлено, что серийное тестирование не показано лицам, у которых ТГВ маловероятно по оценке Wells при отрицательных результатах исследования уровня D-димера в крови.

Контрастная флебография

Флебография является эффективной диагностической процедурой для выявления ТГВ, однако проводится редко, потому что неинвазивные исследования (уровень D-димера и венозное УЗИ) являются более точными и целесообразными при острых эпизодах ТГВ. Данный метод включает катетеризацию вены стопы с введением контрастного вещества, как правило, не содержащего йод, например омнипака. Большой объем омнипака разбавляют изотоническим раствором хлорида натрия, что приводит к лучшему наполнению глубоких вен и улучшению качества визуализации [56].

Основной достоверный диагностический признак венозного тромбоза при проведении флебографии — постоянный внутрипросветный дефект наполнения, наблюдаемый в двух или нескольких проекциях [56]. Другим достоверным критерием является симптом «ампутации» вен — признак, который трудно интерпретировать у пациентов с эпизодами ТГВ в анамнезе [57]. Этот признак является высокочувствительным, особенно при выявлении локализации, протяженности и места прикрепления тромба, а также весьма специфичным.

Самые существенные недостатки данного метода — это инвазивность и болезненность процедуры. Пациент подвергается облучению, и существует дополнительный риск развития аллергических реакций и почечной дисфункции. Иногда первичный ТГВ может быть вызван проведением флебографии [58], вероятно, из-за раздражения венозной стенки и повреждения эндотелия. Применение неионного контрастного вещества существенно снижает риск анафилактических реакций и возможность образования тромбов или, возможно, даже устраняет их [59, 60].

Импедансная плетизмография

Методика основана на определении изменения импеданса между двумя электродами, расположенными на голени, когда манжетка аппарата раздувается и тем самым вызывает окклюзию вен. Свободный отток венозной крови приводит к быстрому изменению сопротивления, в то время как при задержке оттока (при наличии ТГВ) происходит более постепенное изменение [61]. Это портативный, безопасный и неинвазивный метод, но его главным недостатком остается очевидное отсутствие чувствительности к тромбозу вен голени и малым необструктивным тромбозам проксимальных вен.

Магнитно-резонансная томография

Данный метод диагностической визуализации обладает высокой чувствительностью к выявлению тромбозов глубоких вен голени и тазовых вен [62], а также вен верхних конечностей [63]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также помогает проводить дифференциальную диагностику у пациентов с подозрением на ТГВ. МРТ является диагностическим методом выбора при подозрении на тромбоз подвздошной или нижней полой вены, когда компьютерная томография (флебография) противопоказана или невыполнима по техническим причинам. Метод не связан с риском ионизирующего излучения, однако данная процедура является достаточно дорогостоящей.

Алгоритм диагностики тромбоза глубоких вен

Первым шагом является предварительное определение вероятности заболевания с использованием установленной модели, как например, оценка по Wells (рисунок). Если оценка является ≤ 1 (маловероятный ТГВ), проводится исследование уровня D-димера. Если анализ отрицательный, ТГВ исключается и пациент может быть выписан без дальнейшего обследования. Если результат положительный, проводят ультрасонографию вен. Негативный результат венозного УЗИ исключает диагноз ТГВ. Диагноз ТГВ устанавливают при положительном результате УЗИ вен.

Рисунок. Алгоритм диагностики ТГВ

PA01-02_2012.indb 62 27.02.2012 15:48:58

Если вероятность ТГВ высокая (оценка вероятности ≥ 2), показано венозное УЗИ. При положительном результате венозного УЗИ устанавливают диагноз ТГВ и начинают лечение. Если результат отрицательный, проводят анализ уровня D-димера. Отрицательный тест на D-димер исключает диагноз ТГВ, в то время как положительный результат является показанием для проведения последующих исследований — повторное УЗИ через 6–8 дней или флебография. Этот алгоритм не применяют во время беременности, поскольку уровень D-димера при этом состоянии ложно повышен.

Профилактика

Механическая профилактика

Механические методы профилактики ТГВ включают применение устройств для прерывистой пневматической компрессии (ППК), компрессионных чулков (КЧ) разной степени плотности, а также венозного педального насоса. ППК повышает приток крови в глубоких венах ног, предотвращая тем самым венозный застой и, следовательно, венозный тромбоз [64]. Agu и соавторы считают, что эти механические методы снижают вероятность развития послеоперационных венозных тромбозов [65]. В Кокрановском обзоре отмечено снижение ВТЭ примерно на 50% при использовании КЧ [66]. Было показано, что применение ППК в дополнение к предотвращению венозного тромбоза позволяло снизить уровень ингибитора активатора плазминогена-1, тем самым повышая эндогенную фибринолитическую активность [67].

По сравнению с простой компрессией комбинированные профилактические способы воздействия существенно снижают частоту развития ВТЭ. Если сравнить фармакологическую профилактику саму по себе и в сочетании с комбинированными методами, последние значительно снижают заболеваемость ТГВ, однако воздействие на ЛЭ остается неизвестным. Эти методы в особенности рекомендуются пациентам с высоким риском возникновения ТГВ [68].

Механический метод профилактики ТГВ показан пациентам с высоким риском развития кровотечений в сочетании с антикоагулянтной профилактикой. В эту группу больных входят пациенты с активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением, геморрагическим инсультом и дефектами системы свертывания, такими как тяжелая тромбоцитопения [69]. Данный метод противопоказан пациентам с признаками ишемии ног, связанной с заболеваниями периферических сосудов. Существует теоретический риск фибринолиза и смещения тромба [70]. Манжеты и чулки для ног без градиента давления не являются эффективными в предотвращении ТГВ [71]. Hilleren-Listerud показал, что устройство ППК и КЧ длиной до колена также эффективны, как и аналогичные приспособления до бедра. Они также являются более удобными, недорогими и практичными для пациента [72].

P.L. Chin и соавторы сравнили эффективность и безопасность различных режимов профилактики тромбоэмболии (ППК, КЧ и эноксапарин) после плановой тотальной артропластики коленного сустава у пациентов из Азии и рекомендовали устройство ППК в качестве предпочтительного метода тромбопрофилактики после тотальной артропластики коленного сустава [73]. Однако учеными Morris и Woodcock не было продемонстрировано никаких значимых изменений в результате профилактики между ППК и КЧ [74].

Ежедневное использование эластичных КЧ при проксимальном ТГВ снижает возможность развития посттромботического синдрома на 50% [20].

Другие механические средства для больных после как консервативного, так и хирургического лечения включают ходьбу и упражнения с разгибанием ног. Они настоятельно рекомендуются, так как улучшают венозный кровоток.

Медикаментозная профилактика

Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс и новые пероральные прямые селективные ингибиторы тромбина и фактора Ха являются эффективными препаратами для профилактики ТГВ. Исследования показали, что заболеваемость всеми ТГВ и ЛЭ, в том числе и смертельной ЛЭ, была снижена с помощью НФГ в низких дозах [75, 76].

НМГ имеют дополнительные преимущества по сравнению с НФГ (табл. 2). Их можно вводить 1 или 2 раза в сутки без лабораторного контроля. Другими преимуществами являются предсказуемость, зависимость уровня препаратов в плазме крови от дозы, длительный период полувыведения, меньшая вероятность развития кровотечения для данного антитромботического эффекта и более низкий уровень гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ [77].

Риск развития гепарин-индуцированного остеопороза при применении НМГ ниже, чем при назначении НФГ, поскольку НМГ не увеличивает количество и активность остеокластов [78]. Он имеет гораздо большее влияние на подавление фактора Ха и меньшее — на подавление антитромбина III путем ингибирования тромбина в меньшей степени, чем НФГ [79]. Текущими противопоказаниями к ранней тромбопрофилактике с помощью НМГ являются наличие внутричерепного кровотечения, постоянного и неконтролируемого кровотечения в другом месте и неполное повреждение спинного мозга, связанное с подозреваемой или доказанной спинальной гематомой.

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который был одобрен для профилактики ТГВ. Он является непрямым селективным ингибитором фактора Ха, который проявляет высокую аффинность к антитромбину и обратимо

PA01-02_2012.indb 63 27.02.2012 15:48:59

с ним связывается. Отсутствуют данные о развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении после применения фондапаринукса, так как он не влияет на функцию и агрегацию тромбоцитов и имеет предсказуемый ответ на терапию [80]. Также не требуется проводить мониторинг протромбинового или частичного тромбопластинового времени. Таким образом, фондапаринукс имеет такую же или лучшую эффективность, чем препараты, применяющиеся в настоящее время, а также низкий риск развития кровотечения, и нет необходимости проводить ежедневный лабораторный мониторинг.

Дабигатран — новый пероральный прямой одновалентный ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является предшественником (пролекарством) дабигатрана. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает низкой биодоступностью (5–6%). Период полувыведения составляет 8 ч после однократного приема и до 17 ч – после нескольких доз, пиковая концентрация в плазме крови наблюдается через 2 ч [81]. Препарат выделяется почками, в основном в неизмененном виде. Он обладает низкой биодоступностью (6%), оказывает предсказуемый антикоагулянтный эффект и не требует мониторинга параметров коагуляции [81]. Дабигатран одобрен в Канаде и Европе для предотвращения ВТЭ после ортопедических операций.

В исследовании RE-COVER сравнивали дабигатрана этексилат с варфарином в течение 6 мес у пациентов с острой ВТЭ; дабигатран был так же эффективен, как варфарин в профилактике рецидивов ВТЭ с сопоставимой вероятностью массивных кровотечений, однако общие показатели кровотечения были существенно ниже [82, 83]. В другом исследовании (RE-NOVATE II) сравнивали эффективность и безопасность перорального применения дабигатрана с подкожным введением эноксапарина при длительной тромбопрофилактике у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [82]. Расширенная профилактика посредством перорального применения дабигатрана в дозе 220 мг 1 раз в сутки была так же эффективна, как подкожное введение эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки для снижения риска развития ВТЭ после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, и превосходила эноксапарин в предотвращении тяжелой ВТЭ. Риск кровотечения и профили безопасности были подобными [84].

Прием пероральных антикоагулянтов с антагонистами витамина K, такими как варфарин, можно начинать в преоперационный период, во время операции или после нее с целью профилактики развития ВТЭ [87]. Варфарин противопоказан при предродовой профилактике тромбозов, так как он проникает через плаценту и может быть нежелательным тератогенным фактором и привести к кровотечению плода [88]. Однако препарат безопасен во время периода лактации, поскольку он в значительном количестве не накапливается в грудном молоке [89]. В отличие от варфарина гепарин безопасен и рекомендуется как во время беременности, так и в период кормления грудью [90].

Монотерапия ацетилсалициловой кислотой с целью профилактики тромбозов и ВТЭ у всех когорт пациентов не рекомендуется. Некоторые исследования, в которых изучали применение ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики ТГВ, показали некоторую степень защиты от ВТЭ у госпитализированных пациентов [91, 92], тогда как другие исследования не показали какой-либо пользы или [93, 94] меньшую эффективность, чем для других средств профилактики [95, 96].

Продолжительность тромбопрофилактики зависит от уровня риска развития ВТЭ. Для пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или операцию по поводу перелома бедренной кости, показана длительная профилактика тромбозов от 10 до 35 дней, особенно для пациентов с высоким риском развития ВТЭ, в то время как у пациентов, поступивших с острыми состояниями, тромбопрофилактику следует продолжать до выписки пациентов из стационара [87].

Лечение

Цель терапии ТГВ — предотвращение увеличения тромба, острой ЛЭ, рецидивов тромбоза и развития поздних осложнений, таких как легочная гипертензия и посттромботический синдром. Начальная терапия обычно включает достижение терапевтической дозы НФГ или НМГ, можно в комбинации с фондапаринуксом.

Так как НМГ имеет ряд преимуществ над НФГ, именно его и рекомендуют для лечения острого ТГВ. Однако НФГ более предпочтителен у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, так как НМГ в основном выделяется почками. Гепарин изначально назначается с варфарином и их перестают принимать минимум через 4–5 дней, после чего международное нормализованное отношение должно быть в пределах от 2,0 до 3,0 (терапевтический диапазон). Эта связь с варфарином очень важна, потому что воздействие на факторы II, IX, X будет наблюдаться только после 5-го дня терапии, следовательно, механизм внутреннего свертывания до этого времени поврежден не будет.

Варфарин остается препаратом выбора для длительной терапии, целью которой является предотвращение образования тромбов. Однако НМГ является более предпочтительным после долгосрочного лечения ТГВ во время беременности, когда противопоказан его прием [100], а также у пациентов с карциномами. Длительная антикоагулянтная терапия НМГ более эффективна, чем варфарин, для предотвращения вторичного венозного тромбоза у пациентов со злокачественными новообразованиями без статистически значимого риска возникновения кровотечения [101].

Продолжительность антикоагулянтной терапии зависит от того, был ли это первый эпизод ТГВ,

PA01-02_2012.indb 64 27.02.2012 15:48:59

сопутствующих факторов риска развития ВТЭ и установленного тромбофлебита [102]. У пациентов с первичным проксимальным ТГВ, наличием обратимых факторов риска, таких как операции или травмы, риск рецидивирования заболевания очень низкий и вполне достаточно ограниченной продолжительности терапии (3 мес) [103, 104]. Долгосрочную антикоагулянтную терапию следует назначать при рецидивирующих тромбозах пациентам с текущими факторами риска, такими как активный рак и первичный неспровоцированный проксимальный ТГВ или ЛЭ, при отсутствии факторов риска развития кровотечений и в случаях, когда можно достичь хорошего антикоагулянтного контроля. В особенности это касается ситуаций, когда отмечают повышение уровня D-димера после отмены антикоагулянтов у мужчин, пациентов с посттромботическим синдромом и у лиц с наличием антифосфолипидных антител [43, 105].

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия показана нечасто. Риск серьезного кровотечения, в том числе внутричерепных геморрагий, следует сопоставить с преимуществами полного и быстрого лизиса тромбов. Данный вид лечения показан при массивных ТГВ, которые приводят к циркуляторной венозной гангрене и угрозе потери конечности. Доступные тромболитические препараты включают активатор тканевого плазминогена, стрептокиназу и урокиназу.

В последние годы стали широко развиваться эндоваскулярные методы тромболитической терапии. Катетер-направленный тромболизис (КНТ) может применяется для лечения ТГВ как дополнение к медикаментозной терапии [106]. Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что КНТ по сравнению с системными антикоагулянтами способен уменьшать объем тромба и снижать вероятность рецидивирования ТГВ и, следовательно, предотвращать возникновение посттромботического синдрома [106]. Фармакомеханический КНТ в настоящее время широко используется в некоторых центрах для лечения острого ТГВ в подвздошно-бедренном сегменте [107].

КНТ показан лицам молодого возраста с острым проксимальным тромбозом при ожидаемой большой продолжительности жизни и относительно небольшом количестве сопутствующих заболеваний. Тромбозы, угрожающие потерей конечности, можно также лечить с применением КНТ, хотя летальность после лечения все равно остается высокой [106]. В достаточном большом количестве рандомизированных контролируемых исследований в настоящее время проводят сравнение отдаленных результатов КНТ и исключительно антикоагулянтной терапии.

Кава-фильтры

Установка кава-фильтров показана лишь в отдельных редких ситуациях. К ним относят абсолютные противопоказания к лечению антикоагулянтами, опасное для жизни кровотечение после антикоагуляции, а также несостоятельность адекватной антикоагулянтной терапии [108]. Абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии являются кровоизлияния в образования центральной нервной системы, явные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в забрюшинное пространство, массивное кровохарканье, церебральные метастазы, массивные нарушения мозгового кровообращения, травмы центральной нервной системы и значительная тромбоцитопения (< 50 000/мкл) [108]. Они могут быть обратимыми или необратимыми, большинство противопоказаний, наблюдаемых однажды, являются обратимыми.

Исследования, целью которых была оценка эффективности кава-фильтров, показали значительное снижение частоты случаев ЛЭ в краткосрочной перспективе, однако данная терапия не оказывала на них существенного влияния. Случаев рецидивирующего ТГВ было больше в отдаленный период [109]. Осложнения после использования кава-фильтров нижней полой вены включают гематомы и ТГВ в месте введения, миграции фильтра, его эрозию у стенки нижней полой вены, эмболизацию фильтром и тромбоз/обструкцию нижней полой вены [110].

Заключение

ТГВ — потенциально опасное клиническое состояние, которое может привести к предотвратимой заболеваемости и смертности. Методы диагностики, включающие оценку вероятности развития заболевания, анализ уровня D-димера и УЗИ вен, позволяют с достаточной надежностью верифицировать ТГВ. Стационарным и амбулаторным пациентам, подверженным риску развития этого заболевания проводится профилактика как механическая, так и фармакологическая. Цель терапии ТГВ — предотвратить увеличение тромба, острую ЛЭ, рецидивы тромбоза и развитие поздних осложнений, таких как легочная гипертензия и посттромботический синдром.

Статья печатается в сокращении.
Journal of Blood Medicine, 2011; 2: 59–69.

Перевод подготовил Евгений Нагорный

PA01-02_2012.indb 65 27.02.2012 15:48:59

Anne M. Murray[1], Joshua I. Barzilay[2], James F. Lovato[3], Jeff D. Williamson[4], Michael E. Miller[3], Santica Marcovina[5], Lenore J. Launer[6]

Биомаркеры почечных и когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом

В данной статье рассматриваются основные проблемы выявления и ранней диагностики заболеваний почек и когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. В исследовании ACCORD-MIND, о котором идет речь в данной статье, применялись такие биомаркеры, как скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия и уровень цистатина С, а также когнитивные тесты. Результаты исследования свидетельствуют о связи этих биомаркеров с нарушениями ренальной и когнитивной функций у больных сахарным диабетом. Полиорганный характер поражений при сахарном диабете диктует необходимость использования мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению данной патологии.

Параллельное снижение функции почек и когнитивных функций было описано у пациентов, не страдающих сахарным диабетом (СД) [1, 2]. Например, существует дифференцированная корреляция между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и когнитивными функциями (особенно при рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2) [2, 3]. Альбуминурия (соотношение альбумин/креатинин (А/К) ≥ 30 мкг/мг) также связана с когнитивными нарушениями [4]. Не так давно было показано, что ингибитор протеинкиназы цистатин С, который соединяется в головном мозге с β-амилоидом и может быть использован для оценки СКФ, в значительной мере связан как с исходными когнитивными нарушениями, так и с явным когнитивным снижением [5].

С возрастом происходит снижение рСКФ и увеличение альбуминурии, особенно у больных СД, у которых эти патологические процессы выражены в большей степени. В возрасте 60 лет и старше приблизительно у 15% лиц общей популяции и у 25% пациентов с СД показатель рСКФ составляет менее 60 мл/мин/1,73 м^2, а у 15 и 35% соответственно отмечается альбуминурия [6]. СД является самой распространенной причиной хронической патологии почек в Северной Америке [7]. Приблизительно у 25% взрослых в возрасте 65 лет и старше отмечают СД 2-го типа, а еще у 25% наблюдается нарушение гликемии натощак или повышение ее после приема пищи [8].

СД также является фактором риска когнитивных нарушений [9, 10]. Изучали взаимосвязь трех показателей почечной функции с четырьмя показателями когнитивной функции с применением данных исследования Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) [11]. Было предположено, что на начальном этапе исследования когнитивные функции будут ниже:

[1]Hennepin County Medical Center, and Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis, Minnesota; [2]Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; [3]Wake Forest University School of Medicine; [4]Roena Kulynych Center for Memory and Cognition Research and Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; [5]University of Washington, Seattle, Washington; [6]National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

PA01-02_2012.indb 66 27.02.2012 15:48:59

1) у учасников с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2, чем у лиц с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2;

2) у больных с альбуминурией, чем у лиц без нее;

3) у пациентов с повышенным уровнем цистатина С, чем у лиц с более низким уровнем данного белка.

Материалы и методы исследования

ACCORD — рандомизированное контролируемое исследование, которое включало 10 251 пациента с установленным диагнозом СД 2-го типа и высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии, показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) которых превышали 7,5%. Целью исследования ACCORD было определение того, какие из нижеперечисленных мер позволяют снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний в большей степени, чем стандартные терапевтические подходы:

1) интенсивный гликемический контроль;

2) повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижение уровня триглицеридов (при нормальном уровне холестерина липопротеинов низкой плотности и гликемическом контроле);

3) интенсивный контроль систолического артериального давления (при надлежащем контроле гликемии).

Подисследование MIND включало 2977 рандомизированных участников исследования ACCORD и было разработано для того, чтобы определить как скорость когнитивного снижения и структурные изменения мозга отличались у больных с СД, получавших стандартное лечение, по сравнению с пациентами, которые получали интенсивное лечение.

Описание когнитивных тестов [11]

Тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test — DSST) — подтест из Шкалы интеллекта взрослых Векслера (третье издание), который позволяет оценить широкий спектр когнитивных способностей, прежде всего скорость обработки информации, зрительно-моторную скорость, способность к обучению, постоянное внимание и рабочую память. Диапазон баллов — от 0 до 133 (чем больше значения, тем лучше результат).

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) является применяемым во всем мире скрининговым методом диагностики когнитивных нарушений, который достаточно чувствительный в выявлении их умеренной степени. Тест проводится в течение примерно 5 мин. Диапазон баллов — 0–30 (лучший результат определяется большим количеством баллов).

Тест Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test — RAVLT) позволяет оценить способность запоминать и воспроизводить список из 15 слов 5 раз (вербальная память). Конечная оценка равна количеству слов, которые пациент вспомнил после 10-минутного интервала, с максимальным значением 15 (чем выше балл, тем лучше результат).

Тест Струпа позволяет оценить способность просматривать сложные зрительные раздражители и реагировать на один параметр при одновременном подавлении ответа на другой раздражитель. Этот «исполнительный» навык в значительной степени связан с функцией лобной доли головного мозга. Существует также лимит времени: 120 с — для подтестов I и II; 180 с — для подтеста III. Суммарный балл для теста Струпа определяется как «показатель подавления» и рассчитывается путем вычитания баллов подтеста II из оценки подтеста III. Для обоих тестов Струпа II и III оценка параметров рассчитывается как сумма времени для завершения тестирования и количество ошибок, которые были допущены при прохождении теста. Более высокие баллы указывают на более выраженные нарушения.

Средний возраст всей когорты пациентов составил 62,5 года, около половины из них были женщины, большинство – европеоидной расы (16% — афроамериканцев, 7% — испаноязычных, 7% — другой расы); 62% участников учились в колледже; у 5% больных отмечали инсульт в анамнезе. Средний уровень HbA_{1c} составил 8,3%, а средняя продолжительность СД — 10,4 года. Лица с более низкой рСКФ и высоким уровнем цистатина С относились, как правило, к более старшей возрастной группе. У большего количества мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдали меньший показатель рСКФ и больший – соотношения А/К. У пациентов с почечной недостаточностью, которая была определена по всем трем почечным биомаркерам, отмечали большую продолжительность СД и более высокую частоту развития инсульта.

Альбуминурия (соотношение А/К ≥ 30 мкг/мг) сопровождалась худшими результатами исследований по всех четырем когнитивным тестам — MMSE, RAVLT, DSST и Струпа (более высокий балл указывает на худшие результаты).

рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 ассоциировалась с худшими результатами теста Струпа, но не была связана с низкими показателями любого из когнитивных тестов.

Повышение уровня цистатина С было связано с худшими средними баллами по тестам DSST и RAVLT. Уровень цистатина С > 1,0 мг/л ассоциировался с повышенным риском низкой оценки по DSST (соотношение шансов (СШ) 2,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–3,95; p = 0,02) и показателей исполнительных функций по тесту Струпа (СШ 1,78; 95% ДИ 1,00–3,17; p = 0,05).

С тем, чтобы оценить может ли применение линейных моделей вместо логистических изменить общие выводы были проведены анализы чувствительности. Применение уточненных моделей линейной регрессии для изучения связи между показателями почечной функции и исходными результатами четырех когнитивных тестов не выявило существенных различий в итоговых заключениях по сравнению с методом логистической регрессии.

PA01-02_2012.indb 67 27.02.2012 15:49:00

Результаты исследования и их обсуждение

В когорте лиц среднего и пожилого возраста с многолетним СД 2-го типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено, что альбуминурия и повышение уровня цистатина С были тесно связаны с отрицательными показателями теста на скорость обработки информации. Уровень альбуминурии также обладал сильной связью с более низкой оценкой по вербальному тесту памяти. Повышение уровня цистатина С было сопряжено с низкими показателями теста исполнительных функций в скорректированных моделях, куда не включали гиперлипидемию, гипертензию, алкоголизм, текущий статус курильщика, индекс массы тела или депрессию. Показатель рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 не был связан ни с одной из когнитивных функций, вероятно, из-за небольшого процента участников (8,3%) в этой категории, и только у 34 пациентов (1,2% от общего количества) наблюдалась рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 — уровень, при котором наблюдалось большинство когнитивных нарушений [3].

Нет данных о предыдущих исследованиях, в которых изучали связь между альбуминурией и конкретными когнитивными проявлениями исключительно у пациентов с диабетом. Тем не менее в одном исследовании, которое включало 205 австралийских пациентов с СД, сообщалось о тесной связи между базовым соотношением А/К и снижением когнитивных функций в течение более 1,6 года с применением шкалы оценки деменции [15]. В другом исследовании 140 пациентов в возрасте от 70 до 85 лет с нарушенной толерантностью к глюкозе исходный суточный уровень экскреции альбумина с мочой был сопряжен с однолетним снижением когнитивных функций, согласно исследованию MMSE и тестам исполнительных функций.

У лиц без СД альбуминурия связана с развитием явной деменции. В исследовании Cardiovascular Health Cognition Study альбуминурия была связана с повышенной вероятностью развития тяжелой деменции с учетом поправки на сердечно-сосудистую патологию и факторы риска, уровень липидов, С-реактивного белка, рСКФ и apoE-4 (СШ 1,58; 95% ДИ 1,09–2,30; p = 0,02) [4]. При анализе данных Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES) 1999–2002 гг., которая проводилась среди 2049 участников в возрасте старше 60 лет, уровень альбуминурии был обратно пропорционально связан с показателем по DSST, но только среди лиц с патологией периферических артерий. Наличие у одного больного и альбуминурии, и патологии периферических артерий было связано с еще большим снижением оценки при тестировании.

Альбуминурия как показатель эндотелиальной патологии была связана со снижением вербальной памяти (RVALT) и нарушением скорости обработки информации и исполнительных функций (DSST). Эти когнитивные проявления наблюдаются как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистых когнитивных нарушениях, однако снижение скорости обработки информации и нарушение исполнительных функций в основном связаны с сосудистой деменцией, особенно при патологии белого вещества. Согласно данным визуализирующих исследований мозга, альбуминурия связана с атрофией мозга, поражениями белого вещества и лакунарными инфарктами, что подчеркивает ее корреляцию с микрососудистой патологией [16, 17]. Кроме того, развитие альбуминурии связано с повышенным уровнем маркеров воспаления, которое имеет значение в патофизиологии болезни Альцгеймера и развитии сосудистых когнитивных нарушений.

Каждый год у 10–15% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями процесс прогрессирует до деменции [18]. Следовательно, за 3 года когнитивные нарушения могут существенно ускорить время от самостоятельного образа жизни до образа жизни, требующего специализированного ухода в доме престарелых.

Повышенный уровень цистатина С связан с худшими результатами тестов DSST и Струпа. Цистатин С — ингибитор протеинкиназы, продуцируемый всеми клетками. Как показатель функции почек цистатин С в меньшей степени зависит от мышечной массы [19], чем креатининовые показатели, и является более надежным показателем почечной функции у пациентов пожилого возраста. Хотя цистатин С является показателем ренальной функции, остается неясным обусловлена ли его связь с когнитивными нарушениями сниженной функцией почек или другими механизмами. Например, цистатин С соединяется с амилоидом в мозге человека, особенно в тех областях, которые были поражены вследствие болезни Альцгеймера (гиппокамп и энторинальная область коры) в начале заболевания [20]. Сообщается также, что полиморфизм гена цистатина С связан с риском возникновения болезни Альцгеймера [21]. В эпидемиологических исследованиях более высокий уровень цистатина С ассоциировался с плохими результатами тестов MMSE и DSST [5]. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии мозга, повышенный уровень цистатина С связан с повышением риска развития лакунарных инфарктов и поражений белого вещества мозга на 25–40% [16, 22].

Подытожив, можно предположить, что повреждение мозга и нарушение функции почек являются параллельными звеньями патогенеза микрососудистых заболеваний [3]. Нарушение функции эндотелия в головном мозге проявляется дефектами гематоэнцефалического барьера, усилением процессов транспортирования и образования амилоида [23], а также предрасположенностью к лакунарным инфарктам и изменениям белого вещества [24]. В почках нарушение функции эндотелия в гломерулах приводит к альбуминурии, что в свою очередь

PA01-02_2012.indb 68 27.02.2012 15:49:00

обусловливает развитие тубулоинтерстициального воспаления, вторичного почечного фиброза и прогрессирование хронической болезни почек [25].

В результате было выявлено, что почечные биомаркеры (альбуминурия и цистатин С) связаны с нарушениями вербальной памяти и исполнительных функций у больных СД с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так как последние исследования показали, что нарушения когнитивной сферы предшествуют дальнейшему снижению когнитивных функций [15], следует рассматривать применение этих почечных биомаркеров для выявления пациентов с СД со сниженными когнитивными функциями с целью проведения своевременных защитных мероприятий.

Литература

1. Murray A.M. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden // Adv. Chronic. Kidney Dis. — 2008; 15: 123–132.
2. Buchman A.S., Tanne D., Boyle P.A. et al. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly // Neurology. — 2009; 73: 920–927.
3. Kurella M., Chertow G.M., Fried L.F. et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005; 16: 2127–2133.
4. Barzilay J.I., Fitzpatrick A.L., Luchsinger J. et al. Albuminuria and dementia in the elderly: a community study // Am. J. Kidney Dis. — 2008; 52: 216–226.
5. Yaffe K., Lindquist K., Shlipak M.G. et al. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study // Ann. Neurol. — 2008; 63: 798–802.
6. Garg A.X., Kiberd B.A., Clark W.F., Haynes R.B., Clase C.M. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III // Kidney Int. — 2002; 61: 2165–2175.
7. U.S. Renal Data System. USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, NationalInstitutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
8. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Diabetes Care. — 1998; 21: 518–524.
9. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function // Arch. Neurol. — 2004; 61: 661–666.
10. Cukierman T., Gerstein H.C., Williamson J.D. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies // Diabetologia. — 2005; 48: 2460–2469.
11. Williamson J.D., Miller M.E., Bryan R.N. et al. ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORDMIND): rationale, design, and methods // Am. J. Cardiol. — 2007; 99: 112i–122i.
12. Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. —2006; 145: 247–254.
13. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure // J. Gen. Intern. Med. — 2001; 16: 606–613.
14. McManus D., Shlipak M., Ix J.H. et al. Association of cystatin C with poor exercise capacity and heart rate recovery: data from the heart and soul study // Am. J. Kidney Dis. — 2007; 49: 365–372.
15. Bruce D.G., Davis W.A., Casey G.P. et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes // Diabetes Care. — 2008; 31: 2103–2107.
16. Wada M., Nagasawa H., Kawanami T. et al. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly // Eur. J. Neurol. — 2010; 17: 383–390.
17. Knopman D.S., Mosley T.H. Jr., Bailey K.R. et al. Associations of microalbuminuria with brain atrophy and white matter hyperintensities in hypertensive sibships // J. Neurol. Sci. — 2008; 271: 53–60.
18. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Mild cognitive impairment: ten years later // Arch. Neurol. — 2009; 66: 1447–1455.
19. Larsson A. Cystatin C: an emerging glomerular filtration rate marker // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2005; 65: 89–91.
20. Deng A., Irizarry M.C., Nitsch R.M. et al. Elevation of cystatin C in susceptible neurons in Alzheimer's disease // Am. J. Pathol. — 2001; 159: 1061–1068.
21. Crawford F.C., Freeman M.J., Schinka J.A. et al. A polymorphism in the cystatin C gene is a novel risk factor for late-onset Alzheimer's disease // Neurology. — 2000; 55: 763–768.
22. Seliger S.L., Longstreth W.T. Jr, Katz R. et al. Cystatin C and subclinical brain infarction // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005; 16: 3721–3727.
23. Ueno M., Nakagawa T., Wu B. et al. Transporters in the brain endothelial barrier // Curr. Med. Chem. — 2010; 17: 1125–1138.
24. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? // Stroke. — 2003; 34: 806–812.
25. Rodríguez-Iturbe B., García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure // Nephron. Clin. Pract. — 2010; 116: c81–c88.

Статья печатается в сокращении.
Diabetes Care, 2011, 34: 1827–1832.

Перевод подготовил Евгений Нагорный

PA01-02_2012.indb 69 27.02.2012 15:49:00

АНОНС

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины
Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины
Ассоциация кардиологов, сосудистых и сердечных хирургов г. Киева
Всеукраинское общество общественных организаций «Рух за здоров'я»

V Конференция с международным участием Ангиология и сосудистая хирургия сегодня «Сухаревские чтения»

19–20 апреля 2012 года, г. Ирпень, Киевская область
(Конференция включена в Реестр МЗ Украины 2012 г.)

Предполагается обсуждение вопросов диагностики и лечения острых и хронических заболеваний сосудов, встречающихся в практике сосудистых хирургов и врачей смежных специальностей, предполагающих внедрение единых стандартов диагностики и лечения, а также обеспечение преемственности в лечении пациентов с заболеваниями сосудов.

Основные программные направления

1. Тромбозы глубоких вен. Мультидисциплинарная проблема. Как обеспечить преемственность в лечении?
2. Варикозная болезнь нижних конечностей. Какому методу лечения я отдаю предпочтение? Мультидисциплинарная проблема. Как обеспечить преемственность в лечении?
3. Трофические язвы венозного и смешанного генеза. Мультидисциплинарная проблема. Как обеспечить преемственность в лечении?
4. Нестандартные ситуации в хирургии сосудов.
5. Диагностика и лечение окклюзионно-стенотических поражений аорты и ее ветвей. Мультидисциплинарная проблема. Как обеспечить преемственность в лечении?

Работы, представленные для публикации и докладов, будут проходить конкурсный отбор. Лучшие работы будут премированы.

Место проведения: «Конференц-холл Ирпень», ул. Октябрьская, 118А, г. Ирпень, Киевская область
Адрес оргкомитета: г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30
E-mail: vascdep@mail.ru

Дополнительную информацию смотрите на сайте: http://worldservice.ua/conference_2012_2

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2012 РІК

Оформити передплату на наше видання можна в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс — 94976

Періодичність виходу — 10 разів на рік
Вартість передплати на півроку — **125 грн,**
на рік — **250 грн**

Практична ангіологія

Для оформлення редакційної передплати на журнал «Практична ангіологія» необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок вказану суму поштовим переказом;
- надіслати в редакцію копію квитанції, яка підтверджує факт оплати, та ВКАЗАТИ АДРЕСУ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЖУРНАЛУ.

Наші реквізити:
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123
Філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк» у м. Києві
р/р 26000060255058, МФО 320649, ЄДРПОУ 30217352
Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

PA01-02_2012.indb 70 27.02.2012 15:49:01