



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца

Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018

Новая редакция: июль 2018 года.

Российские национальные рекомендации

Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной абляции фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ Европейского регистра 2012-2016гг

Эффективность профилактики ишемического инсульта у пациентов с имплантированным окклюдирующим устройством ушка левого предсердия. Результаты пятилетнего наблюдения

Криоабляция фибрилляции предсердий: дизайн Российского проспективного регистра и промежуточные результаты

Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в иктальном периоде: частота возникновения, предикторы развития

Кардиологический фенотип болезни Фабри

В ФОКУСЕ:

Аритмии

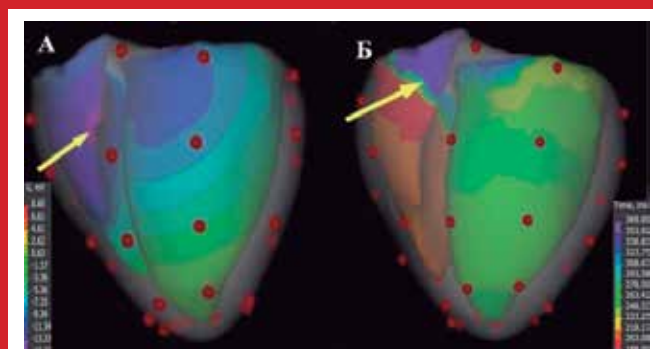


Рис. 2 (А, Б). Изображения сердца, полученные при неинвазивном эпи- и эндокардиальном картировании сердца. См. на стр. 37.

Примечание: **А.** Изопотенциальная карта, где участки ранней активации окрашены холодными оттенками цветовой гаммы (фиолетовый, синий). Стрелкой указана область наиболее ранней активации, что соответствует локализации источника желудочковой эктопии (выходной тракт правого желудочка). **Б.** Карта длительности интервала активации-восстановления (ARI), где стрелкой указана область ВТПЖ с максимальной длительностью ARI (область ARI с наибольшими значениями окрашена фиолетовым цветом), тесно граничащая с зоной с минимальной длительностью ARI, окрашенной в красный цвет.

Официальный сайт журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

Официальный сайт издательства

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/RossiiskijKardiologiceskijZurnal/>

Правила для авторов:

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редакции и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к **критериям авторства**.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнения любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к **раскрытию конфликта интересов**.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (7) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алеян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Виигимаа (Эстония)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Давтян К. В. (Москва)

Морозова Е. Ю.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (7) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Davtyan K. V. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Михайлов Е. Н., Гасымова Н. З., Байрамова С. А.,
Харац В. Е., Качалкова О. Н., Дмитриев А. Ю., Баталов Р. Е.,
Моргунов Д. П., Силин И. А., Александровский А. А.,
Крыжановский Д. В., Романов А. Б., Покушалов Е. А.,
Лебедев Д. С., Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Заманов Д. А.,
Четвериков С. Ю., Яшин С. М., Попов С. В., Иваницкий Э. А.,
Горьков А. И., Мамчур С. Е., Базаев В. А., Шляхто Е. В.
Клиническая характеристика пациентов и результаты
катетерной аблации фибрилляции предсердий
в российской популяции: субанализ Европейского
регистра 2012-2016гг

7 Mikhailov E. N., Gasymova N. Z., Bayramova S. A.,
Kharats V. E., Kachalkova O. N., Dmitriev A. Yu., Batalov R. E.,
Morgunov D. P., Silin I. A., Aleksandrovskiy A. A.,
Kryzhanovskiy D. V., Romanov A. B., Pokushalov E. A.,
Lebedev D. S., Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Zamanov D. A.,
Chetverikov S. Yu., Yashin S. M., Popov S. V., Ivanitsky E. A.,
Gorkov A. I., Mamchur S. E., Bazaev V. A., Shlyakhto E. V.
Clinical characteristics of patients and results of catheter
ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis
of the European registry 2012-2016

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Топчян А. Г.,
Корецкий С. Н.
Эффективность профилактики ишемического инсульта
у пациентов с имплантированным окклюдирующим
устройством ушка левого предсердия. Результаты
пятилетнего наблюдения

16 Davtyan K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu.,
Topchian A. G., Koretskiy S. N.
Efficacy of ischemic stroke prevention in patients with
implanted occluder of the left atrium. Five year follow-up

Михайлов Е. Н., Любимцева Т. А., Давтян К. В., Топчян А. Г.,
Тарасюк Е. С., Крыжановский Д. В., Косоногов А. Я.,
Сагитов И. Ш., Хомутинов Д. Н., Грачев Н. И., Ревшвили А. Ш.,
Артюхина Е. А., Королев С. В., Нечепуренко А. А.,
Четвериков С. Ю., Рзаев Ф. Г., Лебедев Д. С.
Криоаблация фибрилляции предсердий: дизайн
Российского проспективного регистра и промежуточные
результаты

21 Mikhailov E. N., Lyubimtseva T. A., Davtyan K. V., Topchian A. G.,
Tarasyuk E. S., Kryzhanovskiy D. V., Kosonogov A. Ya.,
Sagitov I. Sh., Khomutinin D. N., Grachev N. I., Revishvili A. Sh.,
Artyukhina E. A., Korolev S. V., Nechepurenko A. A.,
Chetverikov S. Yu., Rzaev F. G., Lebedev D. S.
Cryoablation in atrial fibrillation: rationale
of the National prospective registry and preliminary results

Рублёва Ю. В., Сердюк С. Е., Терян Р. А., Давтян К. В.,
Бурд С. Г., Драпкина О. М.
Нарушения ритма и проводимости сердца у больных
эпилепсией в иктальном периоде: частота возникновения,
предикторы развития

26 Rubleva Y. V., Serdyuk S. E., Teryan R. A., Davtyan K. V.,
Burd S. G., Drapkina O. M.
Heart conduction and rhythm disorders in ictal epilepsy
period: the prevalence and predictors

Миронова Н. А., Егиазарян Л. Г., Апарина О. П.,
Малкина Т. А., Стукалова О. В., Бакалов С. А., Голицын С. П.
Результаты неинвазивного активационного картирования
сердца у больных с "идиопатическими" желудочковыми
аритмиями в сопоставлении со структурными
характеристиками миокарда по данным магнитно-
резонансной томографии сердца

32 Mironova N. A., Yeghiazaryan L. H., Aparina O. P.,
Malkina T. A., Stukalova O. V., Bakalov S. A., Golitsyn S. P.
Results of non-invasive activation mapping of the heart
in "idiopathic" ventricular arrhythmias in comparison with
structural characteristics of myocardium by magnetic
resonance imaging

Маллен А., Бутрос Г., Абзалиев К.
Ретроспективный анализ эффективности острого
вазореактивного теста как критерия операбельности
детей с врожденным лево-правым шунтированием крови,
осложненным легочной артериальной гипертензией

41 Mullen A., Butrous G., Abzaliev K.
Retrospective efficacy analysis of acute vasoreactive test as
a criteria for surgery in children with inborn left-to-right blood
shunting and pulmonary arterial hypertension

Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Шаббаев И. Ф.,
Данилович А. И., Зинец М. Г., Барбараш Л. С.
Результаты целесообразной неполной реваскуляризации
миокарда с использованием миниинвазивной
и стандартной техники коронарного шунтирования

47 Tarasov R. S., Kazantsev A. N., Shabaev I. F., Danilovich A. I.,
Zinets M. G., Barbarash L. S.
The results of an aimed incomplete myocardial
revascularization with low invasive and standard technics
of coronary bypass

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

GENETICS IN CARDIOLOGY

Иртюга О. Б., Фрейлихман О. А., Кривоносов Д. С., Малашичева А. Б., Тарновская С. И., Успенский В. Е., Гордеев М. Л., Ротарь О. П., Костарева А. А., Моисеева О. М.
Роль гена *NOTCH1* в формировании аневризмы аорты

53 Irtyuga O. V., Freilichman O. A., Krivonosov D. S., Malashicheva A. B., Tarnovskaya S. I., Uspenskiy V. E., Gordeev M. L., Rotar O. P., Kostareva A. A., Moiseeva O. M.
Role of the *NOTCH1* gene in formation of aortic aneurysm

Шляхто Е. В., Сергеева Е. Г., Беркович О. А., Пчелина С. Н., Зарайский М. И., Ионова Ж. И., Полякова Е. А., Баранова Е. И.
Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения

60 Shlyakhto E. V., Sergeeva E. G., Berkovich O. A., Pchelina S. N., Zarayskiy M. I., Ionova Zh. I., Polyakova E. A., Baranova E. I.
Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Рыбакова Т. А., Столярова В. В., Назаркина М. Г., Лещанкина Н. Ю.
Анализ результатов пятилетнего наблюдения за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающими профилактическую антиаритмическую терапию

67 Rybakova T. A., Stolyarova V. V., Nazarkina M. G., Leschankina N. Yu.
Analysis of the results of five year patients follow-up in paroxysmal atrial fibrillation treated with antiarrhythmics

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

Лебедева А. И., Муслимов С. А., Гареев Е. М., Попов С. В., Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С.
Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала

73 Lebedeva A. I., Muslimov S. A., Gareev E. M., Popov S. V., Afanasiev S. A., Kondratieva D. S.
Metalloproteases and inhibitors expression in myocardium under ischemic conditions after allogenic biomaterial introduction

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Харлап М. С., Мясников Р. П., Павлунина Т. О., Береговская С. А., Соничева Н. А., Мершина Е. А., Давтян К. В.
Кардиологический фенотип болезни Фабри

80 Kharlap M. S., Myasnikov R. P., Pavlunina T. O., Beregovskaya S. A., Sonicheva N. A., Merzhina E. A., Davtyan K. V.
Cardiac phenotype of Fabry disease

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF STUDY

Богданов М. А., Картак В. М., Думчиков А. А., Фабарисова А. И.
Статистическая оценка информативности биометрических признаков, полученных из электрокардиограмм

84 Bogdanov M. A., Kartak V. M., Dumchikov A. A., Fabarisova A. I.
Statistical assessment of biometrical signs by electrocardiography

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Терян Р. А., Давтян К. В., Сердюк С. Е., Драпкина О. М.
Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа

92 Terian R. A., Davtyan K. V., Serdyuk S. E., Drapkina O. M.
Electrocardiographic presentation at ictal and postictal periods of epileptic seizure

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS)
Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца (текст доступен в электронной версии)

103 The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease (text is available in electronic version)

Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных
Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018
Новая редакция: июль 2018 года (текст доступен в электронной версии)

156 The Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women
National guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018
New revision: July, 2018 (text is available in electronic version)

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

Рад приветствовать всех, кто читает эти строки, в теплом уютном кругу общения в рамках “Российского кардиологического журнала”. Наш номер посвящён любителям, профессионалам и, конечно, новичкам, интересующимся и влюбленным в аритмологию. Надеюсь, это общение увеличит наши научные познания и усилит интерес к одному из молодых направлений кардиологии — “аритмологии”.

Изучив “Обзор зарубежных новостей клинической медицины”, вы убедитесь, что мир настолько увлечен статинами и антитромбоцитарной терапией, что им, к сожалению, нет дела до нашей любимой аритмологии. По сему, не задерживаясь, хочу перейти к основному содержанию.

Прекрасный субанализ Европейского регистра катетерной аблации фибрилляции предсердий показал достоверно большее количество коморбидной патологии у российских пациентов, которым в наших клиниках проводят высокотехнологические вмешательства, что еще раз подчеркнуло высокую необходимость улучшения и усовершенствования первичного звена здравоохранения в Российской Федерации.

Рассмотренные и проанализированные пятилетние данные нефармакологической профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском, как инсульта, так и кровотечений показал жизнеспособность и состоятельность данной новой технологии у такого тяжелого контингента больных, получив преимущество даже в таких жестких конечных точках, как общая смертность.

Созданная новая платформа крио-регистра Российской Федерации, проект которого вы увидите в этом номере, заставит вас с нетерпением ждать итоговых результатов, которые нам расскажут не только, что изменила криоаблация в жизни пациентов, но и что привнесла в жизнь врача.

Российская кардиологическая наука протянула руку помощи коллегам эпилептологам в разгадывании причин внезапной эпилептической смерти. Может, это все-таки внезапная сердечная смерть? Одни из первых статей запланированной плеяды опубликованы в данном номере.

Очередная попытка приблизиться к разгадке патогенеза идиопатических желудочковых аритмий показала необходимость появления новых визуализирующих методик, так как имеющиеся на сегодняшний день методики не в состоянии выявить причинно-следственную связь, и пролить свет на эту темную часть аритмологии.

Чтобы разрядить накаленную аритмологическую обстановку крайне необходимо ознакомиться с острым вазорестриктивным тестом, который является эффективным критерием оценки операбельности врожденного лево-правого шунтирования крови, осложненного

д.м.н.

Давтян Карапет Воваевич



легочной артериальной гипертензией в детской практике. В очередной раз убедиться в преимуществе мини-инвазивной коронарной хирургии по сравнению со стандартной методикой шунтирования в виде уменьшения риска осложнений и длительности госпитализации пациента. Окунуться в удивительный мир генетики, где отечественные авторы показывают впервые выявленные мутации ответственные за формирование аневризмы аорты, а в следующей статье показаны мутации ответственные за неблагоприятный исход ишемической болезни сердца.

Изучению variability сердечного ритма при приеме различных групп антиаритмических препаратов (пациенты разделены на 11 групп) и его связи с рецидивами пароксизмов фибрилляции предсердий посвящена следующая статья. Необходимо обязательно ознакомиться с самоотверженным трудом авторов.

Достаточно любопытная экспериментальная работа российских ученых с введением аллогенного биоматериала в ишемизированный миокард крыс, возможно проливает свет на один из патогенетических механизмов ремоделирования миокарда и формирования рубца.

В разделе “клинический случай” группа авторов подобно знаменитому персонажу — доктору Хаусу, расследуют и раскрывают казуистически редко встречающийся в кардиологии диагноз — болезнь Фабри.

Следующая статья показывает необъятные возможности ЭКГ диагностики. Авторы пришли к выводу, что ЭКГ помогает произвести биометрическую идентификацию личности с точностью 100%.

И заключают номер рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца и рекомендации РКО по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Данные разделы не требуют комментариев, и должны стать настольной книгой каждого практикующего кардиолога.

Надеюсь, чтение этого номера будет захватывающим и принесет много новых научных мыслей и идей!

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В очередной раз исследователи обращаются к вопросу семейного положения и рисков сердечно-сосудистой патологии. Международная группа авторов, Wong, et al. (2018) в мета-анализе изучили 34 исследования с общим числом участников более 2 миллионов. Показано, что статус вне брака (холостой, разведённый или вдовый) ассоциирован с более высокими шансами сердечно-сосудистого заболевания (ОШ 1,42), включая ишемическую болезнь сердца (ОШ 1,16), сердечно-сосудистую смерть (ОШ 1,43) и смерть от инсульта (ОШ 1,55). Разведённый статус повышает риск ИБС независимо от пола, а вдовый — риск инсульта. У холостых мужчин и женщин с инфарктом миокарда шанс умереть выше, чем у находящихся в браке (ОШ 1,42).

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из Дании рассмотрели частоту назначения статинов старикам. Они отмечают, что в популяции старше 80 лет доказательная база статинов по-прежнему мала. Тем не менее, по данным 14 исследований, включённых в анализ, статины назначались 17–39% в домах престарелых, 12–59% в общей популяции, 18–45% в целом. После 80 лет частота назначения имела тенденцию снижаться с возрастом, однако последние десять лет эти препараты стали активнее назначаться в самом старшем возрасте. Авторы отмечают, что необходимы отдельные исследования в данной возрастной группе.

(По данным: *Drugs Aging*, 2018)

Корейские авторы, Kim, et al. (2018) применили метод позитрон-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) для изучения влияния статинов на состояние атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме (ОКС). В исследование включали ранее не принимавших статины больных ОКС. Были получены исходные ПЭТ/КТ изображения сонных артерий, затем все больные получали 20 мг аторвастатина в течение месяца, после чего повторялась визуализация. Показано, что в течение 1 месяца умеренная терапия статинами не повлияла на воспаление в бляшках, но существенно снизила уровень холестерина липопротеидов низкой плотности.

(По данным: *Cardiol J*, 2018)

Приводится очередной пласт данных о двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после стентирования бифуркационных бляшек стентами с лекарственным покрытием. Jang, et al. (2018) включили 2082 пациентов спустя 12 месяцев после стентирования — тех, у кого не произошло за это время нежелательных событий (в т.ч., инфаркта миокарда, тромбоза стента, cerebrovasкулярного события, реваскуляризации). Далее пациентов распределили в две группы (ДАТ

≥12 мес. и ДАТ <12 мес.) и наблюдали 4 года. Показано, что частота конечной точки (смерть, инфаркт миокарда) была меньше в группе ДАТ ≥12 мес. (отношение рисков 0,22). Эффект пролонгированной ДАТ сохранялся при подгрупповом анализе независимо от локализации бляшки, техники стентирования, типа стента.

(По данным: *Circ Cardiovasc Interv*, 2018)

Авторы из Нидерландов рассмотрели вопрос влияния статинов и антитромбоцитарных средств на уровень Д-димера, который используется для исключения тромбоэмболии. Schol-Gelok, et al. (2018) включили более тысячи пациентов, принимающих статины, антитромбоцитарные средства или ни те, ни другие. У всех пациентов было подозрение на тромбоэмболию лёгочной артерии. Показано, что статины снижали на 15% уровень Д-димера, в отличие от антитромбоцитарных средств. Авторы заключают, что для принимающих статины пациентов необходим алгоритм исключения тромбоэмболии с пониженным порогом Д-димера.

(По данным: *Eur J Clin Invest*, 2018)

Китайские исследователи, Zhang и Zhang (2018), провели анализ связи уровня паратиреоидного гормона и риска артериальной гипертензии. Они включили исследования с общим числом участников 19 тыс. с 5 тыс. случаев гипертензии. После многофакторной коррекции показано, что отношение рисков составляет 1,35 для развития гипертензии при повышенном уровне паратиреоидного гормона.

(По данным: *Clin Chim Acta*, 2018)

Итальянские авторы, Pengo, et al. (2018) сравнили применение ривароксабана и варфарина при антифосфолипидном синдроме. В исследование включались пациенты высокого риска с трижды позитивным волчаночным антикоагулянтом, антикардиолипидными и анти-бета2-гликопротеиновыми антителами. Доза ривароксабана 20 (15) мг, варфарин поддерживался на МНО 2,5. Исследование было завершено досрочно на рандомизации 120 человек, когда стал очевиден избыток нежелательных событий в группе ривароксабана. Средний период наблюдения составил 569 дней. В группе ривароксабана было 19% событий, в группе варфарина 3%. Тромбоэмболия (инсульт, инфаркт миокарда) случилась у 12% в группе ривароксабана и ни одной — в группе варфарина, а больших кровотечений было 7% и 3%, соответственно. Летальных исходов не было. Авторы отмечают, что в когорте пациентов с антифосфолипидным синдромом высокого риска нет преимуществ применения ривароксабана вместо варфарина.

(По данным: *Blood*, 2018)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: СУБАНАЛИЗ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИСТРА 2012-2016ГГ

Михайлов Е. Н.¹, Гасимова Н. З.¹, Байрамова С. А.², Харац В. Е.³, Качалкова О. Н.³, Дмитриев А. Ю.⁴, Баталов Р. Е.⁵, Моргунов Д. П.⁶, Силин И. А.⁷, Александровский А. А.⁷, Крыжановский Д. В.⁸, Романов А. Б.², Покушалов Е. А.², Лебедев Д. С.¹¹, Кузнецов В. А.³, Колунин Г. В.³, Заманов Д. А.⁴, Четвериков С. Ю.⁹, Яшин С. М.¹⁰, Попов С. В.⁵, Иваницкий Э. А.¹¹, Горьков А. И.⁶, Мамчур С. Е.¹², Базаев В. А.¹³, Шляхто Е. В.

Цель. Приводятся результаты субанализа европейского регистра катетерной аблации (КА) фибрилляции предсердий (ФП) с характеристиками пациентов, особенностями КА и результатами лечения в России, также в сравнении с европейскими странами.

Материал и методы. В период с 2012 по 2015гг в регистр было включено 3742 пациента, 477 в России. У 467 пациентов из России (мужчины 56,5%, средний возраст 58,5 лет) проведена КА ФП. В течение года наблюдались 392 пациента. Минимальные требования к наблюдению после КА: периодическая регистрация ЭКГ и не менее одного контакта с пациентом спустя 12 месяцев.

Результаты. У российских пациентов чаще отмечалось наличие ожирения (46,1% и 29,2%, $p < 0,001$), гипертонического поражения сердца (40,2% и 22,8%, $p < 0,0001$), ишемической болезни сердца (31,7% и 16,2%, $p < 0,0001$), хронической сердечной недостаточности (67,3% и 13,0%, $p < 0,0001$). В России пациентам чаще выполнялась первичная КА (83,5% в России и 77,6% в европейских странах, $p < 0,05$), в России реже применялась криобаллонная КА, чем в Европе (3% и 18%, $p < 0,05$). Общее число нежелательных явлений диагностировалось реже в России (10, 5% и 16,6%, $p = 0,0007$), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (2,6% и 5,2%, $p < 0,05$). Рецидивы тахикардий в России диагностировались, в том числе с помощью подкожных мониторов ЭКГ (17% и 1,6% в других странах, $p < 0,001$). Через год наблюдения полное отсутствие детектируемых рецидивов тахикардии в России было у 65,8% пациентов, в других странах — у 74,7% ($p = 0,0003$).

Заключение. В реальной клинической практике показана высокая эффективность КА ФП, резистентной к антиаритмической терапии. У большинства российских пациентов присутствовали сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Отмечена низкая частота осложнений КА ФП в российских центрах интервенционного лечения аритмий.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):7–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-7-15>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр, катетерная аблация, национальное исследование, результаты, субанализ.

Конфликт интересов: Комитет Европейских Наблюдательных Программ поддерживали следующие компании: Abbott Vascular Int. (2011-2014), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2017), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), The Bristol Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011-2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc. (2014-2016), Menarini Int. Op. (2009-2012), MSD-Merck & Co. (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2017), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), SERVIER (2009-2018).

¹ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ³Тюменский Кардиологический Научный центр — филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Тюмень; ⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ⁵ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН НИИ кардиологии, Томск; ⁶БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут; ⁷ФГБОУВО МГУ им. Н. П. Огарёва, Саранск; ⁸СПб ГБУЗ Городская Больница № 26, Санкт-Петербург; ⁹БУ ХМАО-Югры Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; ¹⁰ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-

сосудистой хирургии, Красноярск; ¹²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ¹³ИПО Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия.

Михайлов Е. Н. — д.м.н. доцент, зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Гасимова Н. З.* — клинический ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0000-0002-3878-8783, Байрамова С. А. — к.м.н., м.н.с. центра интервенционной кардиологии, врач кардиолог-аритмолог консультативно диагностического центра, ORCID: 0000-0003-2946-4709, Харац В. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма отдела функциональных методов исследования, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-6297-7859, Качалкова О. Н. — м.н.с. отделения нарушений ритма отдела функциональных методов исследования, врач отделения ХЛСНРИЭКС, ORCID: 0000-0002-4038-5051, Дмитриев А. Ю. — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0002-0636-5428, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Моргунов Д. П. — врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-3124-7500, Силин И. А. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1698-0483, Александровский А. А. — к.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5845-3358, Крыжановский Д. В. — к.м.н., заместитель руководителя городского центра интервенционной аритмологии, ORCID: 0000-0002-5021-912, Романов А. Б. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6958-6690, Покушалов Е. А. — чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, руководитель центра интервенционной кардиологии, заместитель директора по научно-экспериментальной работе, ORCID: 0000-0002-2560-5167, Лебедев Д. С. — д.м.н. профессор РАН, руководитель научно-исследовательской лаборатории аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, руководитель Отдела функциональных методов исследования, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Колунин Г. В. — к.м.н., с.н.с. Отдела функциональных методов исследования, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-9376-897X, Заманов Д. А. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0001-9273-2855, Четвериков С. Ю. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8377-202X, Яшин С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2, руководитель отделения аритмологии, ORCID: 0000-0001-9641-3106, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ, зам. директора по научной и лечебной работе НИМЦ, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-3056-1274, Иваницкий Э. А. — д.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-4946-8005, Горьков А. И. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3995-5771, Мамчур С. Е. — д.м.н., зав. отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8277-5584, Базаев В. А. — д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-0124-1001, Шляхто Е. В. — д.м.н. профессор, академик РАН, генеральный директор, президент Российского кардиологического общества, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Участники международного исполнительного комитета, исследователи Регистра и научные центры перечислены в Приложениях 1 и 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nigarzakariyya@gmail.com

ААТ — антиаритмическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГС — ганглионарные сплетения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМТ — индекс массы тела, КА — катетерная абляция, ЛП — левое предсердие, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 18.06.2018
Рецензия получена 19.06.2018
Принята к публикации 26.06.2018

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND RESULTS OF CATHETER ABLATION IN ATRIAL FIBRILLATION IN RUSSIA: SUBANALYSIS OF THE EUROPEAN REGISTRY 2012-2016

Mikhailov E. N.¹, Gasymova N. Z.¹, Bayramova S. A.², Kharats V. E.³, Kachalkova O. N.³, Dmitriev A. Yu.⁴, Batalov R. E.⁵, Morgunov D. P.⁶, Silin I. A.⁶, Aleksandrovskiy A. A.⁷, Kryzhanovskiy D. V.⁸, Romanov A. B.², Pokushalov E. A.², Lebedev D. S.¹, Kuznetsov V. A.³, Kolunin G. V.³, Zamanov D. A.⁴, Chetverikov S. Yu.⁹, Yashin S. M.⁹, Popov S. V.⁵, Ivanitsky E. A.¹¹, Gorkov A. I.⁶, Mamchur S. E.¹², Bazaev V. A.¹³, Shlyakhto E. V.¹

Aim. The results presented, of subanalysis of the catheter ablation (CA) registry in atrial fibrillation (AF) with the patients properties, specifics of CA and treatment results, in Russia comparing to European countries.

Material and methods. During 2012 to 2015, totally 3742 patients included to the registry, of those 477 in Russia. In 467 Russian patients (males 56,5%; mean age 58,5 y.o.) CA AF was done. During one year 392 patients were followed up. Minimum requirements to follow-up: routine ECG registration and non less than one contact after 12 months passed.

Results. In Russian patients there were more common obesity (46,1% and 29,2%, $p < 0,001$), hypertension heart disease (40,2% and 22,8%, $p < 0,0001$), coronary heart disease (31,7% and 16,2%, $p < 0,0001$), chronic heart failure (67,3% and 13,0%, $p < 0,0001$). In Russia the patients more commonly underwent primary CA (83,5% in Russia and 77,6% in European countries, $p < 0,05$), more rare in Russia the cryoballoon ablation was done (3% and 18%, $p < 0,05$). Generally adverse events were reported more rare in Russia (10,5% and 16,6%, $p = 0,0007$), including cardiovascular adverse events (2,6% and 5,2%, $p < 0,05$). Tachiarhythmias recurs were diagnosed more rare in Russia, including by the subsutaneous ECG monitors (17% and 1,6% in other countries, $p < 0,001$). Within the year of follow-up, full absence of tachiarhythmias recurs in Russia was found in 65,8% of patients, in other countries — in 74,7% ($p = 0,0003$).

Conclusion. In real clinical setting, high efficacy of CA AF was shown, resistant to antiarrhythmic therapy. In most of Russian patients there were cardiovascular comorbidities. There was lower rate of reported adverse events in Russian centers of interventional treatments.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):7–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-7-15>

Key words: atrial fibrillation, registry, catheter ablation, national study, results, subanalysis.

Conflicts of Interest: The Committee of European Observational Programs was supported by the following industry: Abbott Vascular Int. (2011-2014), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2017), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), The Bristol

Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011-2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc. (2014-2016), Menarini Int. Op. (2009-2012), MSD-Merck & Co. (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2017), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), SERVIER (2009-2018).

¹Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk; ³Tyumen Cardiological Scientific Center — branch of the Tomskiy National Research Medical Center of RAS, Tyumen; ⁴Kraevaya Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ⁵Tomsk National Research Medical Center of RAS, SRI of Cardiology, Tomsk; ⁶KhMAO-Yugra District Cardiological Dispensary, Center of Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁷Ogarev State Medical University, Saransk; ⁸City Clinical Hospital № 26, Saint-Petersburg; ⁹KhMAO-Yugra District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; ¹⁰Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health; ¹¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ¹²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ¹³Samara State Medical University, Samara, Russia.

Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Gasymova N. Z. ORCID: 0000-0002-3878-8783, Bayramova S. A. ORCID: 0000-0003-2946-4709, Kharats V. E. ORCID: 0000-0002-6297-7859, Kachalkova O. N. ORCID: 0000-0002-4038-5051, Dmitriev A. Yu. ORCID: 0000-0002-0636-5428, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Morgunov D. P. ORCID: 0000-0003-3124-7500, Silin I. A. ORCID: 0000-0002-1698-0483, Aleksandrovskiy A. A. ORCID: 0000-0002-5845-3358, Kryzhanovskiy D. V. ORCID: 0000-0002-5021-912, Romanov A. B. ORCID: 0000-0002-6958-6690, Pokushalov E. A. ORCID: 0000-0002-2560-5167, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Kolunin G. V. ORCID: 0000-0002-9376-897X, Zamanov D. A. ORCID: 0000-0001-9273-2855, Chetverikov S. Yu. ORCID: 0000-0001-8377-202X, Yashin S. M. ORCID: 0000-0001-9641-3106, Popov S. V. ORCID: 0000-0003-3056-1274, Ivanitsky E. A. ORCID: 0000-0002-4946-8005, Gorkov A. I. ORCID: 0000-0003-3995-5771, Mamchur S. E. ORCID: 0000-0002-8277-5584, Bazaev V. A. ORCID: 0000-0003-0124-1001, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Катетерная абляция (КА) — эффективный метод восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Ее преимущество перед медикаментозной антиаритмической терапией (ААТ) было показано в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (STOP-AF, MANTRA-PAF, RAAFT-2). В соответствии с текущими рекомендациями Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) [2] и Российского кардиологического общества [3]

по ведению пациентов с ФП, КА имеет высокий класс показаний не только при неэффективности ААТ, но в ряде случаев и как терапия первой линии.

В 2012–2016 гг по инициативе ЕОК и при координации Комитета Европейских Наблюдательных Программ (EUR Observational Programme) проводился регистр КА ФП в странах, аффилированных с ЕОК. Цель регистра — выявить реальную картину эффективности КА ФП в современной клинической практике. Задачи исследования заключались в изучении

диагностических и лечебных подходов у пациентов с ФП в рутинной практике, оценке острых и отдаленных результатов аблации ФП, осложнений аблации, результатов лечения и приверженности к Европейским рекомендациям в ежедневной клинической практике. Пациенты включались в регистр при поступлении в стационар на КА ФП. Повторное наблюдение проводилось через 12 мес.

По данным регистра опубликованы основные результаты анализа современного уровня проведения вмешательства и эффективности КА для лечения ФП [4].

Цель данного исследования — субанализ данных регистра с оценкой особенностей клинической характеристики, особенностей КА ФП и результатов лечения у пациентов в России.

Материал и методы

С 2012 по 2015гг проводился набор пациентов в европейский регистр по КА ФП. Регистр являлся международным, проспективным, многоцентровым, наблюдательным исследованием. Национальные общества кардиологов на добровольной основе приглашались к участию. Центрам было предложено включать в исследование пациентов, поступивших на КА ФП с апреля 2012 по апрель 2015гг, вне зависимости от типа операции, критерий исключения — несогласие пациента на участие. Минимальное требование к наблюдению пациентов после аблации — периодическая регистрация ЭКГ в течение 12 мес. и не менее одного контакта с пациентом через 12 мес. (очный визит или связь по телефону). Все пациенты подписывали информированное согласие. Данные пациентов регистрировались в специальной веб-системе, куда вносились следующие показатели: демографические данные, факторы риска, сопутствующая патология, тип ФП, симптомность, медикаментозная и немедикаментозная терапия, показания к КА ФП, особенности проведенной процедуры (метод аблации, тип анестезии, методы визуализации, время флюороскопии, антикоагуляция, связанные с процедурой осложнения). В послеоперационном периоде оценивались сроки госпитализации, назначенная терапия и осложнения проведенного лечения. Через 12 мес. наблюдения — клиническая характеристика пациентов, рецидивы ФП и методы ее выявления, данные контрольной эхокардиографии, принимаемая терапия.

В регистре участвовало 106 кардиологических центров из 27 стран, в том числе 13 центров из России. Российские центры, принявшие участие в регистре, представлены в Приложении 1. Всего в регистр было включено 3742 пациента, из них 477 пациентов из России.

Статистический анализ. Непрерывные переменные выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение,

сравнивались с помощью Т-теста. При ненормальном распределении непрерывные переменные выражены в виде медианы с межквартильным диапазоном [IQR], сравнивались непараметрическими тестами (Манна-Уитни U или Фишера). Категориальные переменные выражены в процентах и абсолютных значениях. Статистический анализ проводился в центральном офисе EORP (София Антиполи, Франция) по плану анализа, предложенному Российским кардиологическим обществом и согласованному комитетом Европейской наблюдательной программы. Анализ независимых факторов, ассоциированных с результатом, проводился с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса, параметры для многофакторного анализа были выбраны на основании однофакторного регрессионного анализа со значением $p < 0,05$. При оценке различий параметров между группами статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В регистр были внесены данные по 467 пациентам, которым выполнялась КА ФП в России (мужчины 56,5%, средний возраст 58,5 лет). У 320 (69%) была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 94 (20%) персистирующая и у 53 (11%) длительно-персистирующая. Симптомность пациентов оценивалась по шкале EHRA. Через 12 мес. повторно наблюдались 392 пациента. Выпали из наблюдения 75 пациентов (16%). Популяция российских пациентов отличалась высокой коморбидностью в сравнении с пациентами из других стран. Достоверным было отличие в высоком индексе массы тела (ИМТ) (46,1% vs 29,2%, $p < 0,001$), наличии гипертрофии миокарда (40,2% vs 22,8% $p < 0,0001$), ишемической болезни сердца (31,7% vs 16,2%, $p < 0,0001$), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (67,3% vs 13,0% $p < 0,0001$). Дилатационная кардиомиопатия, наоборот, в европейской популяции встречалась чаще (3,5% vs 0,7%, $p < 0,005$). Также российская популяция отличалась более высоким риском ишемических тромбоэмболических событий по шкале CHA₂DS₂-VASc. Изолированная ФП чаще встречалась у пациентов в Европе (35,5% vs 12,0%, $p < 0,05$). Полная сравнительная характеристика клинических показателей пациентов в российской и европейской популяциях представлена в таблице 1.

Характеристика КА. В момент включения в регистр первичная КА ФП проводилась в 83,5% случаях в России против 77,6% в других странах ($p < 0,05$). Орошаемая радиочастотная аблация в России использовалась чаще (96% vs 74%, $p < 0,05$), чем криобаллонная аблация (3% vs 18%, $p < 0,05$). Дополнительные линейные воздействия в ЛП (левое предсердие) проводились в 17,2% в России

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических показателей пациентов из России и других стран

	Всего (n=3593)	РФ (n=467)	Другие страны (n=3126)	P
Возраст (лет)				
N	3592	466	3126	
Среднее (IQR)	59,0 (52,0-65,0)	58,5 (52,0-63,0)	59,0 (52,0-65,0)	0,0283*
Женщины (%)	1146/3593 (31,9%)	203/467 (43,5%)	943/3126 (30,2%)	<0,0001**
ИМТ >30 кг/м ² (%)	1047/3333 (31,4%)	205/445 (46,1%)	842/2888 (29,2%)	<0,0001**
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (%)				
Сахарный диабет 2 типа	347/3583 (9,7%)	42/465 (9,0%)	305/3118 (9,8%)	0,6101**
Артериальная гипертензия	1954/3579 (54,6%)	349/466 (74,9%)	1605/3113 (51,6%)	<0,0001**
Курение в анамнезе (>1 года)	653/3432 (19,0%)	36/459 (7,8%)	617/2973 (20,8%)	<0,0001**
Ишемические тромбозмболические события (%)	230/3576 (6,4%)	33/466 (7,1%)	197/3110 (6,3%)	0,5398**
CHA ₂ DS ₂ -Vasc				
0	805/3476 (23,2%)	40/466 (8,6%)	765/3010 (25,4%)	<0,0001*
1	1038/3476 (29,9%)	97/466 (20,8%)	941/3010 (31,3%)	
2	810/3476 (23,3%)	153/466 (32,8%)	657/3010 (21,8%)	
3	525/3476 (15,1%)	105/466 (22,5%)	420/3010 (14,0%)	
4	197/3476 (5,7%)	42/466 (9,0%)	155/3010 (5,1%)	
5	70/3476 (2,0%)	19/466 (4,1%)	51/3010 (1,7%)	
6	24/3476 (0,7%)	9/466 (1,9%)	15/3010 (0,5%)	
7	7/3476 (0,2%)	1/466 (0,2%)	6/3010 (0,2%)	
Изолированная ФП	1165/3593 (32,4%)	56/467 (12,0%)	1109/3126 (35,5%)	<0,0001**
Гипертрофия миокарда	623/2423 (25,7%)	164/408 (40,2%)	459/2015 (22,8%)	<0,0001**
Ишемическая болезнь сердца	449/2380 (18,9%)	129/407 (31,7%)	320/1973 (16,2%)	<0,0001**
Дилатационная кардиомиопатия	74/2426 (3,1%)	3/411 (0,7%)	71/2015 (3,5%)	0,0027**
Гипертрофическая кардиомиопатия	55/2426 (2,3%)	2/411 (0,5%)	53/2015 (2,6%)	0,0078**
ХСН	537/2418 (22,2%)	276/410 (67,3%)	261/2008 (13,0%)	<0,0001**
Другие заболевания сердца	158/2415 (6,5%)	21/409 (5,1%)	137/2006 (6,8%)	0,2064**
Гипертириоз	84/3519 (2,4%)	18/465 (3,9%)	66/3054 (2,2%)	0,0244**
Факторы ухудшающие течение ФП (%)				
Физическая активность	389/3502 (11,1%)	102/460 (22,2%)	287/3042 (9,4%)	<0,0001**
Употребление алкоголя	146/3481 (4,2%)	26/455 (5,7%)	120/3026 (4,0%)	0,0828**
Сердечная недостаточность	180/3559 (5,1%)	140/466 (30,0%)	40/3093 (1,3%)	<0,0001**
Тиреотоксикоз	57/3555 (1,6%)	22/465 (4,7%)	35/3090 (1,1%)	<0,0001**
Сексуальная активность	81/3407 (2,4%)	37/450 (8,2%)	44/2957 (1,5%)	<0,0001**
Хирургические вмешательства	39/3560 (1,1%)	13/466 (2,8%)	26/3094 (0,8%)	0,0002**
Инфекция дыхательных путей	25/3561 (0,7%)	8/466 (1,7%)	17/3095 (0,5%)	0,0115***
Острый перикардит	3/3564 (0,1%)	1/466 (0,2%)	2/3098 (0,1%)	0,3433***
Постприанальная гипергликемия	158/3489 (4,5%)	19/462 (4,1%)	139/3027 (4,6%)	0,6443**
Указания на ТП в анамнезе (%)	840/3461 (24,3%)	99/435 (22,8%)	741/3026 (24,5%)	0,4315**
Типичное ТП (%)	565/667 (84,7%)	63/71 (88,7%)	502/596 (84,2%)	0,3189**
ААТ (%)	3202/3558 (90,0%)	420/459 (91,5%)	2782/3099 (89,8%)	0,2484**
Флекаинид	1084/3178 (34,1%)	3/418 (0,7%)	1081/2760 (39,2%)	<0,0001**
Пропафенон	1120/3179 (35,2%)	213/418 (51,0%)	907/2761 (32,9%)	<0,0001**
Амиодарон	1686/3184 (53,0%)	292/420 (69,5%)	1394/2764 (50,4%)	<0,0001**
Соталол	923/3176 (29,1%)	221/418 (52,9%)	702/2758 (25,5%)	<0,0001**
Хинидин	34/3172 (1,1%)	7/418 (1,7%)	27/2754 (1,0%)	0,2007***
Дронедарон	256/3173 (8,1%)	6/418 (1,4%)	250/2755 (9,1%)	<0,0001**
Дизопирамид	28/3172 (0,9%)	0	28/2754 (1,0%)	NA
Другие	343/3172 (10,8%)	73/418 (17,5%)	270/2754 (9,8%)	<0,0001**

Примечание: * — значение p для групповых сравнений относятся к критерию Крускала-Уоллиса, ** — значение p для сравнения между группами относятся к критерию χ^2 Пирсона, *** — значение p для сравнения между группами относятся к точному тесту Фишера.

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, ИМТ — индекс массы тела, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA₂DS₂-Vasc — шкала риска тромбозмболических осложнений, IQR — межквартильный диапазон.

против 16,7% в других странах ($p=0,7738$). Однако достоверным оказалось различие в дополнительных абляциях в правом предсердии (кавотрикуспидальный перешеек) (28,9% vs 16,8%, $p<0,0001$) и в частоте проведения абляции ганглионарных сплетений (ГС) в ЛП (43,7% vs 3,9%, $p<0,0001$). Время флюороскопии в российских центрах в среднем составляло 24,5 мин (15,0-35,6) против 18,8 мин (10,7-33,1) ($p<0,0001$). Несмотря на это, общее время процедуры в РФ было меньше, чем в других странах (125 мин (100,0-162,0 мин) vs 165 мин (120,0-210,0 мин), $p<0,0001$).

Нежелательные явления, связанные с абляцией.

Общее число декларируемых нежелательных событий, связанных с процедурой КА в российских клиниках было меньше, чем в других странах (10,5% vs 16,6%, $p=0,0007$), данное различие было значимым в отношении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (2,6% vs 5,2%, $p<0,05$). Не было обнаружено различий в частоте возникновения конкретных кардиоваскулярных осложнений. Пневмоторакс, ассоциированный с пункцией подключичной вены, в России регистрировался чаще, чем в других странах (0,6% vs 0,1% $p<0,02$). При сравнении частоты встречаемости тяжелых осложнений КА (смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, перфорация сердца, предсердно-пищеводная фистула, парез диафрагмального нерва) различий выявлено не было.

При дополнительном анализе половых различий в отношении осложнений КА ФП было выявлено, что в российской популяции у женщин менее часто встречались нежелательные события, ассоциированные с процедурой КА, чем в Европе (3% vs 6,8%, $p=0,04$).

Медикаментозная терапия. ААТ до абляции в популяции российских пациентов проводилась в 91,5% случаях, в европейской популяции пациентов — в 89,8% ($p=0,25$). В варианте ААТ чаще всего назначались амиодарон, пропафенон, соталол, флекаинид, дронадарон (табл. 1). В 68,4% случаях пациенты выписывались на ААТ, через 12 мес. наблюдения ААТ получали 45,5% пациентов.

До абляции антитромботическая терапия антагонистами витамина К проводилась в 60,2% случаев в целом, в России 56,2% ($p>0,05$), прямыми оральными антикоагулянтами в 23% и 27,1% случаях ($p>0,05$), соответственно. Все пациенты выписывались на антикоагулянтную терапию: в 66,4% случаях препаратом выбора был варфарин, в России в 70,2% ($p>0,05$) (рис. 1). Через 12 мес. наблюдения антикоагулянтную терапию получали $\frac{2}{3}$ пациентов, 37,4% из них были с низким риском тромбоэмболических осложнений. Терапия антикоагулянтами в России в зависимости от риска по шкале CHA₂DS₂-Vasc представлена в рисунке 2.

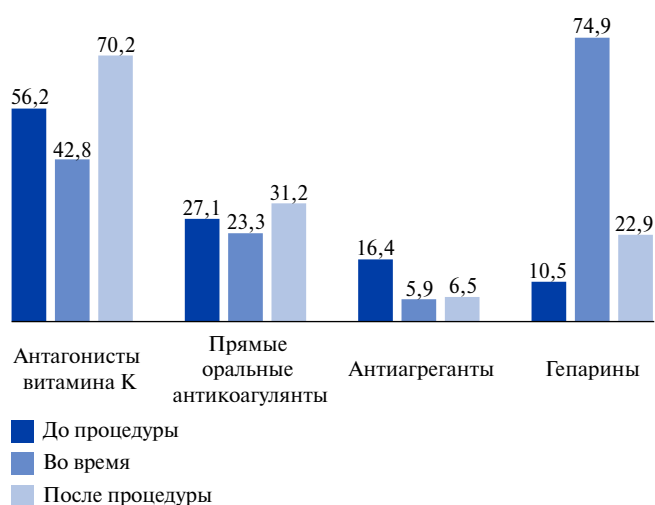


Рис. 1. Антитромботическая терапия в центрах РФ.

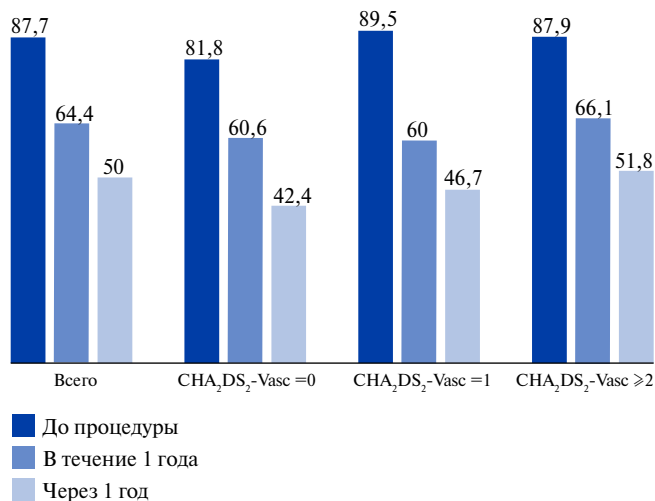


Рис. 2. Антитромботическая терапия в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений.

Методы детекции рецидивов аритмии после абляции. Рецидивом считались устойчивые эпизоды любой суправентрикулярной тахикардии (ФП, трепетание предсердий, предсердная тахикардия). Рецидив тахикардии регистрировался по данным периодического ЭКГ контроля в 26,7% случаев, холтеровского мониторингирования у 12,7% пациентов, телемедицинский контроль проводился в 1,1% случаев. У части пациентов (3,4%) рецидивы аритмии оценивались по данным имплантированных мониторов ЭКГ.

В России у 78,4% пациентов использовался периодический ЭКГ контроль, у 64,5% — суточное мониторирование ЭКГ и в 3,4% случаях осуществлялся телемедицинский контроль. В популяции российских пациентов подкожные мониторы после КА были имплантированы значительно чаще (17% против 1,6%, $p<0,001$).

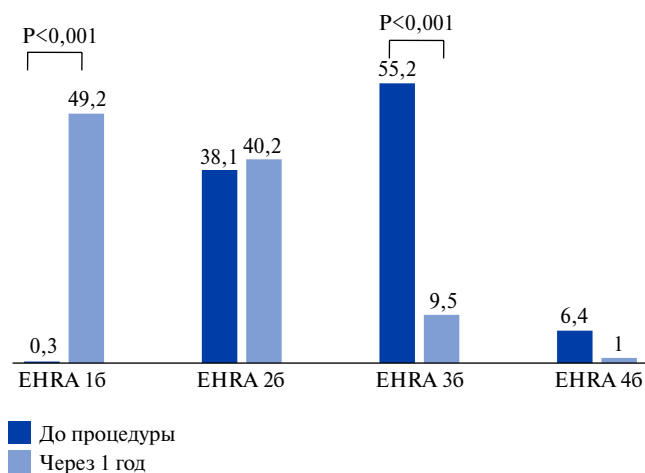


Рис. 3. Клиническая характеристика пациентов по шкале EHRA до и после лечения.

Эффективность катетерной абляции ФП. Через 12 мес. у пациентов в России отсутствие рецидивов аритмии было отмечено в 65,8% случаев, в других странах — у 74,7% пациентов ($p=0,0003$). При пароксизмальной ФП отсутствие рецидивов аритмии отмечалось у 65,8% пациентов в России, в других странах — 76,5% ($p=0,0002$), при персистирующей 68,9% против 71,1% ($p=0,7154$) и 61% против 70,5% ($p=0,2695$) при длительно-персистирующей ФП, соответственно. Во время повторного визита отмечалось значительное уменьшение симптомности аритмии по шкале EHRA со значительным преобладанием пациентов на уровне 1 балла после абляции ($p<0,001$) (рис. 3).

Предикторы рецидивов ФП. При оценке всей популяции пациентов в регистре однофакторный регрессионный анализ позволил выявить 39 параметров, ассоциированных с рецидивом аритмии через 12 мес. после абляции. Эти параметры были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса, в результате которого идентифицировано 5 параметров независимо ассоциированных с рецидивами: ИМТ (HR 1,016 (1,002-1,030) $p=0,021$), фазированная радиочастотная абляция ФП (HR 1,743 (1,179-2,579) $p=0,005$) (не применялась на территории России), абляция ГС в ЛП (HR 1,279 (1,049-1,559) $p=0,015$), дополнительные линейные воздействия в ЛП (HR 1,170 (1,086-1,261) $p<0,001$) и ААТ после выписки из стационара (HR 1,175 (1,023-1,350) $p=0,022$).

Обсуждение

Популяция российских пациентов, включенных в регистр, отличалась высокой распространенностью следующих состояний: артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2 типа, ХСН.

По результатам регистра подтверждается эффективность лечения ФП методом КА у пациентов с ранее неэффективной ААТ. При этом в российских клиниках специалисты чаще отмечали наличие реци-

дивов аритмии, чем в других странах, что, вероятно, связано с более достоверной детекцией послеоперационной ФП ввиду большой пропорции пациентов с имплантированными подкожными мониторами ЭКГ, которые позволяют более тщательно следить за возобновлением тахикардии [5].

В российских клиниках была показана более низкая частота общего количества осложнений, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако, выявлена более высокая частота развития пневмоторакса, что может быть ассоциировано с более частым использованием подключичной вены для введения диагностических катетеров.

Характеристика пациентов. Известно, что такие факторы риска как АГ, ожирение, сахарный диабет, увеличивают частоту пароксизмов ФП [2, 4], так как связаны со структурным и электрическим ремоделированием предсердий, т.е. образуя субстрат, приводят к развитию ФП.

Высокое артериальное давление (АД) является независимым предиктором развития ФП, причем систолическое АД имеет более высокую прогностическую значимость, чем диастолическое АД [6]. Также известно, что ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ ассоциирован с более высокой частотой рецидивов ФП после КА, а при ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ чаще выявляются малые осложнения процедуры КА [7]. В европейской популяции количество пациентов с АГ составляло около 50% (в РФ 74%), а с ожирением — менее 1/3. Агрессивная модификация вышеперечисленных факторов риска, приводя к уменьшению объема ЛП и гипертрофии левого желудочка, улучшает долгосрочный прогноз КА ФП [2, 6, 7]. В связи с этим, следует рассмотреть вопрос о модификации факторов риска на предоперационном этапе, используя как медикаментозные, так и немедикаментозные методы воздействия.

Анализируя коморбидность двух групп, было выявлено, что в большинстве случаев пациенты российского регистра страдали сопутствующей ХСН. Восстановление и удержание синусового ритма методом катетерной абляции у пациентов с ХСН и ФП ассоциировано со значительным улучшением систолической функции, уменьшением симптомов, увеличением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни пациентов [2, 8].

Характеристика абляции. В отношении дополнительных линейных абляций в ЛП, мета-анализ исследований (Providencia R, et al. 2015), а также исследование STAR-AF 2 показали, что эффективность изоляции только легочных вен не уступает эффективности изоляции легочных вен с линейными воздействиями в ЛП. А дополнительные воздействия по межпредсердной перегородке могут predispose к возникновению септальных тахикардий по механизму re-entry [9] или развитию би-атриальных тахикардий [10].

Распространенность абляции ГС ЛП в российских центрах превышает таковую в других центрах.

Многофакторный регрессионный анализ показал высокую предсказательную значимость аблации ГС ЛП в возникновении рецидивов тахикардий. Однако, нам представляется, что это может быть связано с высокой частотой имплантации подкожных мониторов ЭКГ в клиниках аблации ГС, т.е. более достоверной детекцией рецидивов аритмии.

В российских клиниках реже использовалась криобаллонная аблация ФП, хотя, по данным национального регистра [11], криобаллонная аблация может безопасно проводиться, в том числе в центрах с малым опытом катетерной аблации ФП.

Детекция рецидивов аритмии. В исследовании CRYSTAL AF подкожные имплантируемые мониторы ЭКГ в 6,5 раз чаще через 6 мес. и в 7,3 раза чаще через 12 мес. регистрировали ФП в сравнении с периодическим ЭКГ-контролем. А в исследовании EMBRACE подкожные кардиомониторы продемонстрировали свое преимущество в отношении обнаружения пароксизмов ФП длительностью 30 сек и более перед 24-часовым холтеровским мониторингом ЭКГ (16,1% vs 3,2%, $p < 0,001$). Именно поэтому мы предполагаем, что высокая частота рецидивов ФП в российской популяции связана с высокоэффективной ее детекцией.

Осложнения. По данным регистра, частота кардиоваскулярных осложнений в России была ниже, чем в европейских странах. Однако, отмечена более высокая частота развития пневмоторакса в РФ; вероятно, снижение частоты использования подключичного доступа (например, использование бедренной или яремной вены для диагностических катетеров) и применение ультразвуковой визуализации сосудов может способствовать значительному снижению риска этого осложнения.

Заключение

В реальной клинической практике КА ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, эффективно

предупреждает рецидивы аритмии у большинства пациентов. В России пациенты, направленные на КА ФП и включенные в регистр, чаще страдали сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе ХСН. В российских клиниках реже отмечались сердечно-сосудистые осложнения аблации по сравнению с другими странами.

Ограничения исследования

К ограничениям регистра относятся добровольное участие специалистов в исследовании, широкий спектр методов диагностики рецидива ФП, а также не стандартизованные промежуточные визиты в течение периода наблюдения. В ходе регистра не изучалась частота возникновения рецидивов аритмии без и на фоне ААТ [12].

Конфликт интересов. Комитет Европейских Наблюдательных Программ поддерживали следующие компании: Abbott Vascular Int. (2011–2014), Amgen Cardiovascular (2009–2018), AstraZeneca (2014–2017), Bayer AG (2009–2018), Boehringer Ingelheim (2009–2019), Boston Scientific (2009–2012), The Bristol Myers Squibb and Pfizer Alliance (2011–2019), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2011–2020), The Alliance Daiichi Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014–2017), Edwards (2016–2019), Gedeon Richter Plc. (2014–2016), Menarini Int. Op. (2009–2012), MSD-Merck & Co. (2011–2014), Novartis Pharma AG (2014–2017), ResMed (2014–2016), Sanofi (2009–2011), SERVIER (2009–2018).

Благодарности. Авторы выражают благодарность исполнительному комитету Регистра и комитету европейских наблюдательных программ, а также Elin Folkesson Lefrancq, Viviane Missiamenou, Cecile Laroche и профессору Aldo P. Maggioni.

Полный список соисполнителей регистра приведен в Приложении 2.

Литература

- Hakalahti A, Biancari F, Nielsen J, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:370-8. doi: 10.1093/eurpace/eeu376.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2013;18(4),S3:5-100. (In Russ.) Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4),S3:5-100. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
- Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38:1303-6. doi:10.1093/eurheartj/ehw564.
- Giuseppe C, Daniele G, Carlo P. The Role of Implantable Cardiac Monitors in Atrial Fibrillation Management. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(2):1590-6. doi:10.4022/jafib.1590.
- Pathak R, Middeldorp M, Lau D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- Wang T, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-7. doi: 10.1001/jama.292.20.2471.
- Hsu L, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2373-83. doi:10.1136/bmj.39513.555150.BE.
- Mikhaylov EN, Gureev SV, Lebedev DS, et al. Additional Left Atrial Septal Line Does Not Improve Outcome Of Patients Undergoing For Ablation Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Acta Cardiologica*. 2010;65:153-60. doi:10.2143/AC.65.2.2047048.
- Mikhaylov EN, Mitrofanova LB, Vander MA, et al. Bialtrial tachycardia following linear anterior wall ablation for the perimitral reentry: incidence and electrophysiological evaluations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:28-35. doi:10.1111/jce.12543.
- Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Cryoballoon ablation in Russian sites of interventional atrial fibrillation management treatment: results of first nationwide survey. *Russ J Cardiol*. 2015;20(11):86-91. (In Russ.) Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С., Покушалов Е.А., и др. Криобаллонная аблация в российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса. Российский кардиологический журнал. 2015;20(11):86-91. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-86-91.
- Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1429-37. doi:10.1093/eurheartj/ehx666.

Приложение 1. Российские центры, принявшие участие в регистре

Город	Клиника	Количество пациентов
Санкт-Петербург	Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова	1
Томск	ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН	20
Саранск, респ. Мордовия	Городская больница № 4	15
Тюмень	Тюменский кардиологический центр	50
Санкт-Петербург	Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова	91
Санкт-Петербург	Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И. П. Павлова	21
Новосибирск	ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России	149
Красноярск	Красноярская региональная больница	41
Красноярск	Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии	20
Кемерово	ФГБУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний"	18
Ханты-Мансийск	Окружная клиническая больница г. Ханты-Мансийск, Автономный округ Югра	27
Сургут	Районный кардиологический диспансер	19
Санкт-Петербург	Городская больница № 26	5
	ИТОГО	477

Приложение 2. Исполнительный комитет и исследователи Регистра.

Исполнительный комитет

Nikolaos Dagres, Josep Brugada, Elena Arbelo, Luigi Tavazzi, Carina Blomström Lundqvist, Evgeny Pokushalov, Josef Kautzner, Aldo P. Maggioni.

Национальные координаторы

Clemens Steinwender, Alexandr Chasnoits, Georges Mairesse, Toshio Balabanski, Josef Kautzner, Sam Riahi, Mostafa Nawar, MervatAbulElMaaty, Pekka Raatikainen, Frederic Anselme, Thorsten Lewalter, Turgut Brodherr, Michalis Efremidis, LaszloGeller, Ben Glover, Roy Beinart, Michael Glikson, Fiorenzo Gaita, Roin Rekvava, Oskars Kalejs, Serge Trines, Zbigniew Kalarus, Mario Martins Oliveira, Pedro Adragao, Radu Ciudin, Evgeny Mikhaylov, Matjaz Sinkovec, Julian Perez Villacastin, Carina Blomström-Lundqvist, Oleg Sychoy, Paul Roberts.

Исследователи

АВСТРИЯ Graz D Daniel Scherr; Martin Manninger; Bernadette Mastnak; Innsbruck Otamr Pachinger; Florian Hintringer; Markus Stühlinger; Linz Clemens Steinwender; **БЕЛАРУСЬ** Minsk Alexandr Chasnoits; **БЕЛЬГИЯ** Yvoir Olivier Xhaet; **БОЛГАРИЯ** Sofia Tchavdar Shalganov; Milko Stoyanov; Mihail Protich; Sofia Vassil Traykov; Daniel Marchov; Genadi Kaninski; **ВЕЛИКОБРИТАНИЯ** Southampton John Morgan; Paul Roberts; Elizabeth F. Greenwood; Lisa L. Fletcher; **ВЕНГРИЯ** Budapest Laszlo Geller, Nándor Szegedi; Gábor Széplaki; Tamás Tahin; Debrecen Zoltan Csanadi; Gabor Sandorfi; Alexandra Kiss; Edina Nagy-Balo; Szeged Laszlo Saghy; **ГЕРМАНИЯ** Frankfurt Boris Schmidt; K. R. Julian Chun; Laura Perrotta; Stefano Bordignon; Hamburg Roland Tilz; Hamburg Stephan Willems; Leipzig Gerhard Hindricks; München Turgut Brodherr; Ilia S. Koutsouraki; Thorsten Lewalter; **ГРЕЦИЯ** Athens Demosthenes Katritsis; Athens Konstantinos Letsas; Kostas Vlachos; Louiza Lioni;

Thessaloniki Vassilios P. Vassilikos; **ДАНИЯ** Aalborg Sam Riahi; Bodil Ginnerup Sørensen; **ЕГИПЕТ** Cairo Wagdi Galal; Cairo Amir AbdelWahab; Cairo S Sherif Mokhtar; **ИЗРАИЛЬ** Ramat Roy Beinart; Michael Glikson; Eyal Nof; **ИРЛАНДИЯ** Dublin Benedict M. Glover; Joseph Galvin; Edward Keelan; **ИСПАНИЯ** Alicante Ignacio Gil Ortega; Juan Gabriel Martinez Martinez; Badajoz Manuel Doblado Calatrava; Barcelona Roger Villuendas Sabate; Barcelona Lluís Mont Girbau; Bilbao Maria Fe Arcocha; Larraitz Gaztañaga; Estibaliz Zamarreño; Granada Miguel Álvarez; Rosa Macías; Las Palmas de Gran Canaria Federico Segura Villalobos; Juan Carlos Rodríguez Pérez; Madrid Nicasio Perez Castellano; Victoria Cañadas; Juan J Gonzalez Ferrer; David Filgueiras; Madrid Jose Manuel Rubio Campal; Pepa Sánchez-Borque; Juan Benezet-Mazuecos; Madrid Jorge Toquero Ramos; Fernandez Lozano; Victor Castro Urda; Malaga Alberto Barrera Cordero; Carmen Medina Palomo; Amalio Ruiz-Salas; Javier Alzueta; Madrid Rafael Peinado; David Filgueiras-Rama; Alfonso Gómez Gallanti; Daniel Garófalo; Pamplona Naiara Calvo; Santander Juan Jose Olalla Antolin; Sevilla Alonso Pedrote; Eduardo Arana-Rueda; Lorena García-Riesco; **ИТАЛИЯ** Acquaviva delle Fonti Massimo Grimaldi; Federico Quadri; Antonio Di Monaco; Federica Troisi; Castellanza Massimo Tritto; Elvira Renzullo; Antonio Sanzo; Domenico Zagari; Cotignola Carlo Pappone; Crema Pietro Maria Giovanni Agricola; Milano Paolo Della Bella; Napoli Giuseppe Stabile; Assunta Iuliano; Pisa Maria Grazia Bongiorno; Roma Leonardo Calo; Ermenegildo de Ruvo; Luigi Sciarra; Torino Matteo Anselmino; Fiorenzo Gaita; Federico Ferraris; Varese Roberto De Ponti; Raffaella Marazzi; Lorenzo A. Doni; **КАЗАХСТАН** Almaty Roin Rekvava; Anna Kim; **ЛАТВИЯ** Riga Oskars Kalejs; **НИДЕРЛАНДЫ** Breda Sander Molhoek; Groningen Isabelle Van Gelder; Michiel Rienstra; Leiden Serge Trines; Marieke G. Compier; Maastricht Laurent Pison;

Harry J. Crijns; Kevin Vernooij; Justin Luermans; Rotterdam Luc Jordaens; Natasja de Groot; Tamas Szili-Torok; Rohit Bhagwandien; Zwolle Arif Elvan; Thomas Buist; Pim Gal; **ПОЛЬША** Lodz Andrzej Lubinski; Gdansk Tomasz Krolak; Katowice Seweryn Nowak, Katarzyna Mizia-Stec; Anna Maria Wnuk-Wojnar; Krakow Jacek Lelakowski; Szczecin Jaroslaw Kazmierczak; Warszawa Piotr Kulakowski; Jakub Baran; Warszawa Grzegorz Opolski; Marek Kiliszek; Piotr Lodziński; Sonia Borodzicz; Paweł Balsam; Poznan Krzysztof Blaszyk; Warszawa Mariusz Pytkowski; Rafal Kuteszko; Jan Ciszewski; Wrocław Artur Fuglewicz; Zabrze Zbigniew Kalarus; Aleksandra Woźniak; Karolina Adamczyk; **ПОРТУГАЛИЯ** Carnaxide Lisboa Pedro Adragao; Lisboa Pedro Cunha; **РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ** Kemerovo Sergey Mamchur; Khanty-Mansiysk Nikita Scharikov; Krasnoyarsk Dmitry Zamanov; Krasnoyarsk Evgenii Kropotkin; Novosibirsk Evgeny Pokushalov; Alexander Romanov; Sevda Bayramova; Saint-Petersburg Evgeny N. Mikhaylov; Dmitry S. Lebedev; Anna V. Patsouk; Saint-Petersburg Sergey Yashin; Saint-Petersburg Dmitry Kryzhanovskiy; Saransk Vyacheslav Bazayev; Surgut Denis Morgunov; Ilya Silin; Tomsk Sergey Popov; Tyumen Vadim Kuznetsov; **РУМЫНИЯ** Iasi Mihaela Grecu; Grigore Tinica; Cluj-Napoca Lucian Muresan; Radu Rosu; **СЛОВЕНИЯ** Ljubljana Matjaz Sinkovec; Andrej Pernat; **УКРАИНА** Donetsk Tetiana Kravchenko; Kiev Alexander Doronin; Maryna Meshkova; Odessa Iurii Karpenko; Alex Goryatchiy; Anna Abramova; **ФИНЛЯНДИЯ** Turku Juha Lund; Tampere Pekka Raatikainen; **ФРАНЦИЯ** Grenoble Pascal Defaye; Peggy Jacon; Sandrine Venier; Florian Dugenet; Saint Denis Olivier Piot; Xavier Copie; Olivier Paziaud; Antoine Lepillier; Saint Etienne Antoine Da Costa; Cécile Romeyer-Bouchard; Toulouse Serge Boveda; Jean-Paul Albenque; Nicolas Combes; Stéphane Combes Marseille Ange Ferracci; André Pisapia; **ЧЕХИЯ** Prague Robert Cihak; Hradec Kralove Ludek Haman; **ШВЕЦИЯ** Linköping Anders Jönsson; Lund Pyotr Platonov; Fredrik Holmqvist; Ole Kongstad; Shiwen Yuan; Umeå Niklas Höglund; Uppsala Helena Malmborg; David Mörtzell.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ОККЛЮЗИРУЮЩИМ УСТРОЙСТВОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Топчян А. Г., Корецкий С. Н.

Цель. В данном исследовании мы поставили задачу оценить частоту тромбоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с имплантированными окклюдированным устройством ушка левого предсердия (УЛП).

Материал и методы. С 2012г в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России было имплантировано 102 окклюдированных устройства УЛП. Из них 44 устройства Watchman device (Boston Scientific), 55 устройств Amplatzer Cardiac Plug (AGA Medical), и 3 устройства Amulet (Abbott). Суммарный период наблюдения группы составил 304,8 пациенто-лет, средний период наблюдения составил 2,98±1,72 лет.

Результаты. За истекший период зарегистрирован 1 (0,98%) случай острого нарушения мозгового кровообращения и 1 (0,98%) случай транзиторной ишемической атаки. Контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование было проведено у 100 пациентов, в 4 (4%) случаях был выявлен транзиторный тромбоз предсердной поверхности устройства без клинически значимых последствий.

Заключение. Имплантация окклюдированного устройства УЛП является альтернативой антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, высоким тромбоэмболическим риском и невозможностью проведения консервативной профилактики тромбоэмболических осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):16–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-16-20>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, тромбоэмболический риск, геморрагический риск, антикоагулянтная терапия, окклюдер ушка левого предсердия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Калемберг А. А.* — к.м.н., м.н.с. отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Симонян Г. Ю. — м.н.с., сердечно-сосудистый хирург отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1118-5376, Топчян А. Г. — аспирант отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Корецкий С. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6009-5775.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kalemborg87@gmail.com

ФП — фибрилляция предсердий, ОАК — оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рукопись получена 25.05.2018

Рецензия получена 06.06.2018

Принята к публикации 13.06.2018

EFFICACY OF ISCHEMIC STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH IMPLANTED OCCLUDER OF THE LEFT ATRIUM. FIVE YEAR FOLLOW-UP

Davtyan K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu., Topchian A. G., Koretskiy S. N.

Aim. In the study we set an aim to evaluate the rate of thromboembolic complications in atrial fibrillation (AF) patients with implanted occluding device of the left atrium appendage (LAA).

Material and methods. Beginning at 2012, in the study center, 102 LAA occluders were implanted, of those 44 Watchman device (Boston Scientific), 55 Amplatzer Cardiac Plug (AGA Medical), and 3 Amulet (Abbott). Total follow-up 304,8 patient-years, mean follow-up duration 2,98±1,72 y.

Results. During the period, 1 (0,98%) case of acute stroke was registered and 1 case of transient cerebral ischemia. Control transesophageal assessment was done in 100 patients, in 4 (4%) cases there was transient thrombosis of atrial area of the device with no significant outcomes.

Conclusion. Implantation of the LAA occluder is an alternative for anticoagulation in AF patients with high thromboembolic and not possible drug prevention.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):16–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-16-20>

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, thromboembolic risk, hemorrhagic risk, anticoagulation, left atrium occluding device.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Simonian G. Yu. ORCID: 0000-0002-1118-5376, Topchian A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Koretskiy S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца, которое приобретает характер пандемии. Ассоциированный с ФП риск инсультов является наиболее значимым клиническим следствием данного заболевания.

поскольку оказывается непосредственным механизмом длительной инвалидизации или смерти.

Оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно уменьшают риск ишемического инсульта у пациентов с ФП [1]. Однако это преимущество неразрывно

связано с повышением риска кровотечений, в том числе интракраниальных. Для основной группы пациентов с ФП, которые не имеют повышенный базовый риск кровотечений, были проведены крупные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, которые доказали приемлемое соотношение эффективности и безопасности приема антагонистов витамина К, новых ингибиторов фактора Ха апиксабана, эдоксабана, ривароксабана и ингибитора тромбина дабигатрана [2-6]. Однако нужно отметить, что в ходе набора групп данных исследований, пациенты, которые недавно перенесли кровотечение или имели сопутствующее клиническое состояние, повышающее его риск, были исключены [2-5].

По статистике у 1 из 8 пациентов с ФП имеется противопоказание для приема ОАК [7]. Годовой риск инсульта в данной группе пациентов составляет около 6,7%, при этом более трети из этих событий будут фатальными [7]. Поскольку данные пациенты выходят за рамки критериев включения клинических исследований ОАК, в настоящий момент остается неопределенным понимание рациональности профилактики ишемического инсульта методом консервативной терапии в этой группе.

Ушко левого предсердий (УЛП) является основным источником тромбоэмболии в более чем 90% ишемических инсультов у пациентов с ФП. По этой причине идея локального подхода как альтернативы системной гипокоагуляции стала основой к появлению методов хирургического, а в последующем и эндоваскулярного лечения пациентов с ФП. Наиболее распространенным методом такого подхода стало появление окклюдеров УЛП.

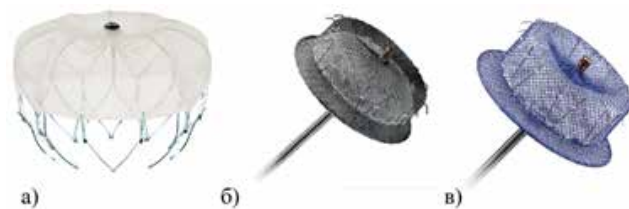


Рис. 1. Устройства для закрытия ушка левого предсердия: а) Watchman device, б) Amplatzer Cardiac Plug, в) Amulet.

Первой эндоваскулярной системой для окклюзии УЛП стало устройство PLAATO, которое был испытано в 2001г [8]. В последующем появились многочисленные ее аналоги, такие как Watchman device (Boston Scientific), Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical), Amplatzer Amulet (Abbott) и другие (рис. 1).

Окклюзирующая терапия как прямая альтернатива ОАК была неоднократно исследована в группе пациентов с невозможностью проведения консервативной профилактики ишемического инсульта [9]. Однако следует отметить, что результаты не позволили ее использовать в широкой клинической практике из-за высокого риска интраоперационных осложнений и значительной стоимости устройств (рис. 2, 3). Но в то же время, необходимо сказать, что в целевой группе пациентов, а именно с противопоказанием к приему ОАК, исследований так и не было проведено. Тем не менее, с 2012г было принято решение о возможности использования данных окклюзирующих систем у пациентов с ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений и невозможностью приема ОАК [10]. С накоплением данных клинических исследований и появлением регистров имплантации окклюзирующих устройств было пока-

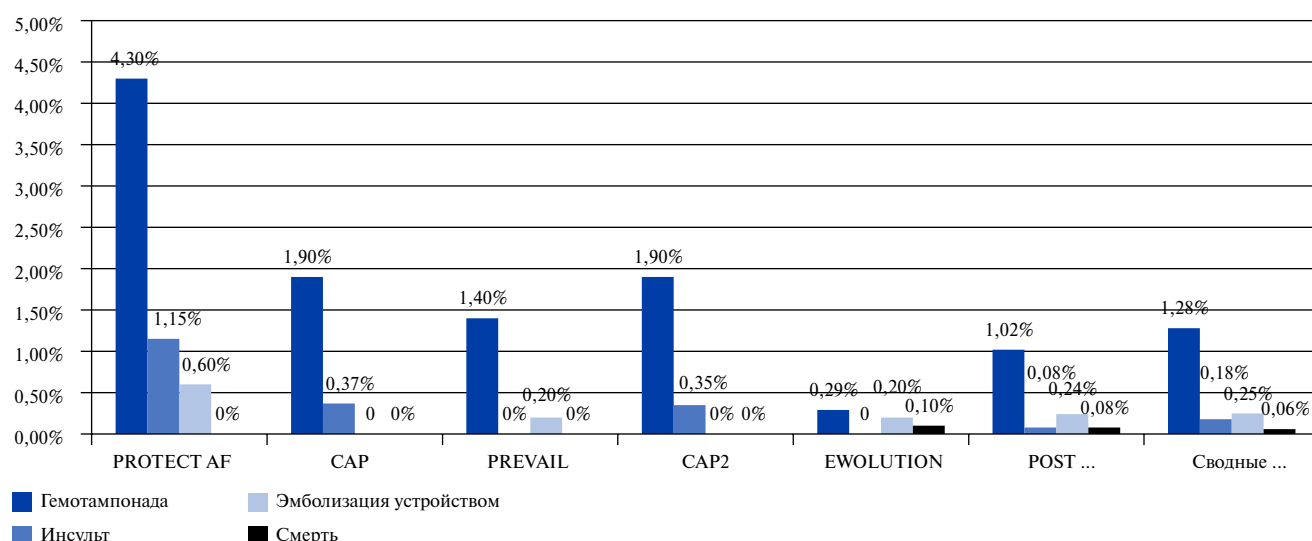


Рис. 2. Частота интраоперационных осложнений в исследованиях/регистрах: PROTECT AF, CAP, PREVAIL, CAP2, EWOLUTION, POST-FDA APPROVAL.

Примечание: CAP — Continued Access to PROTECT AF registry, CAP2 — Continued Access to PREVAIL registry, PREVAIL — Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy, PROTECT AF — Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation, EWOLUTION — Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization, FDA — U.S. Food and Drug Administration.

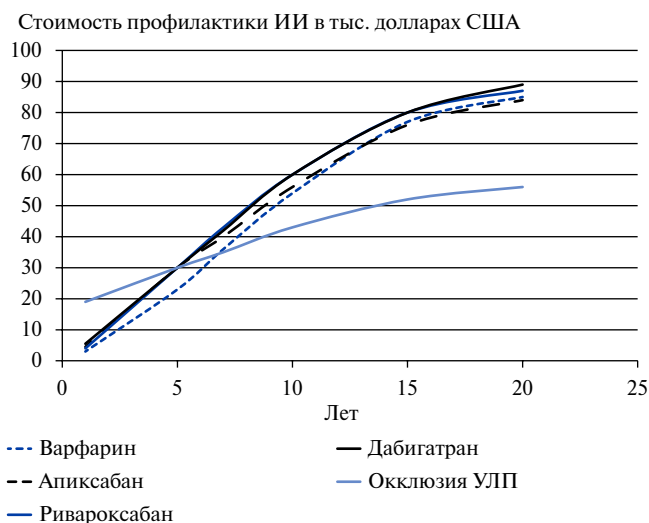


Рис. 3. Стоимость профилактики ишемического инсульта в расчете на одного пациента.

Примечание: стоимость указана в долларах США.

зано, что безопасность эндоваскулярного вмешательства [11] и ожидаемый эффект от закрытия УЛП неуклонно растет, что отразилось в первую очередь на выживаемости пациентов (данные 5-летнего наблюдения исследования PROTECT AF) [9].

А если взять в расчет стоимость консервативной терапии за этот период, то стало очевидно, что дороговизна окклюдизирующей терапии нивелируется в течение 5-7 лет с момента проведения вмешательства [12].

Учитывая вышеописанное, с появлением накопленного опыта эндоваскулярных вмешательств у пациентов с ФП и невозможностью приема ОАК в отдельных клинических ситуациях становится очевидным, что путь локального подхода в профилактике ишемического инсульта дает основание полагать о будущем расширении клинического применения окклюдизирующих устройств.

Материал и методы

С 2012г по 2018г в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России было выполнено 102 процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП пациентам с ФП. Показаниями к имплантации окклюдизирующего устройства УЛП являлись невозможность приема антикоагулянтной терапии или высокий риск кровотечений в условиях ее применения, либо ее неэффективность (рецидивирующий тромбоз УЛП в условиях приема ОАК) (табл. 1).

Всего было выполнено 44 имплантации устройств Watchman device, 55 имплантаций устройств Amplatzer cardiac Plug и 3 имплантации устройства Amulet.

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.

Наблюдение в период 3 месяцев после имплантации осуществлялось в виде очного консультирования и далее путем телефонной связи с выборочным вызо-

Таблица 1

Клинические показания для имплантации окклюдера УЛП

Клинические показания для имплантации окклюдера УЛП	Количество пациентов — n (%)
Противопоказание к применению ОАК	55 (54%)
Ожидаемый высокий риск кровотечений в условиях применения ОАК	42 (41%)
Неэффективность применения ОАК	5 (5%)
Суммарно	102 (100%)

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Возраст	69±6,9 лет
Женский пол	68% (70)
Фибрилляция предсердий:	– пароксизмальная 44% (45) – персистирующая 16% (17) – постоянная 39% (40)
ОНМК в анамнезе	78% (80), на фоне АКТ — 9% (10)
Геморрагические события	66% (67), на фоне АКТ 50% (51)
СКФ	59,4±16,6 мл/мин
Средний уровень CHA ₂ DS ₂ VASc	4,57±1,42
Средний уровень HAS-BLED	3,91±0,92

Таблица 3

Наблюдаемые интра- и послеоперационные (1-7 день) осложнения в группе

Тип осложнения	Количество пациентов — n (%)
Гемотампонада	1 (0,98%)
Периферическое большое кровотечение	1 (0,98%)
Периферическое малое кровотечение	1 (0,98%)
ОНМК	0 (0%)
ОИМ	1 (0,98%)
Воздушная эмболия	1 (0,98%)
Дислокация устройства	0 (0%)
Всего	5 (4,9%)
Всего с летальным исходом	2 (1,96%)

вом пациентов для дополнительного клинико-инструментального обследования в случае необходимости.

Суммарный срок наблюдения всей группы пациентов составил 304,8 пациентолет. Средний период наблюдения пациента составил 2,98±1,72 года.

Результаты

В ходе эндоваскулярных вмешательств в 100% случаев удалось успешно имплантировать окклюдизирующее устройство УЛП. В 2 случаях наблюдались клинически значимые кровотечения, одно из которых

Таблица 4

Частота развития тромбоза предсердной поверхности окклюдера УЛП
в ходе контрольной чреспищеводной эхокардиографии на 45 сутки с момента вмешательства

Тип окклюдера	Количество пациентов — n (%)	Частота тромбоза — n (%)
Watchman device	43 (43%)	4 (9,3%)
Amplatzer Cardiac Plug	54 (54%)	0 (0%)
Amulet	3 (3%)	0 (0%)
Всего	100 (100%)	4 (4%)

Таблица 5

Частота развития клинических событий
в группе наблюдения

Нарушение мозгового кровообращения	Количество пациентов — n (%)
Ишемический инсульт	1 (0,98%)
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,98%)
Геморрагический инсульт	0 (0%)
Не системная тромбоэмболия	0 (0%)
Большое кровотечение	3 (2,94%)
Общая смертность	12 (12,12%)
Годовой риск события	5,59%

привело к летальному исходу в 1-е сутки после окклюзии. 1 пациент на 5-е сутки после вмешательства перенес фатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ). Характеристика интра- и послеоперационных осложнений представлена в таблице 3.

В ходе инструментального обследования на 45 сутки после операции у 4 (3,9%) пациентов был выявлен тромбоз предсердной поверхности устройства, который был разрешен путем временного назначения низкомолекулярных гепаринов без клинически значимых последствий (табл. 4).

Один (0,98%) пациент через 3 года с момента оперативного вмешательства перенес ОНМК. В одном случае через 1,5 года с момента вмешательства наблюдалась транзиторная ишемическая атака (табл. 5). В обоих случаях ишемические события развились на фоне гипертонического криза и не имели достоверных данных за тромбоэмболический генез.

Общая смертность составила 3,98% в год, при этом в двух случаях из 12 (16,7%) смерть была достоверно ассоциирована с вмешательством. В одном случае, как было ранее описано, смерть наступила ввиду обширного кровотечения в первые сутки после окклюзии, в другом случае причиной смерти явилась острая тампонада через 1 год после вмешательства на фоне некротического пролежня УЛП устройством. В 10 (83,3%) случаях причиной смерти являлись не ассоциированные с вмешательством причины (онкология, ИБС, ХСН, травмы и другие). Также следует отметить, что данных за тромбоэмболический генез всех летальных исходов получено не было.

В ходе наблюдения связь с 3 пациентами была утеряна.

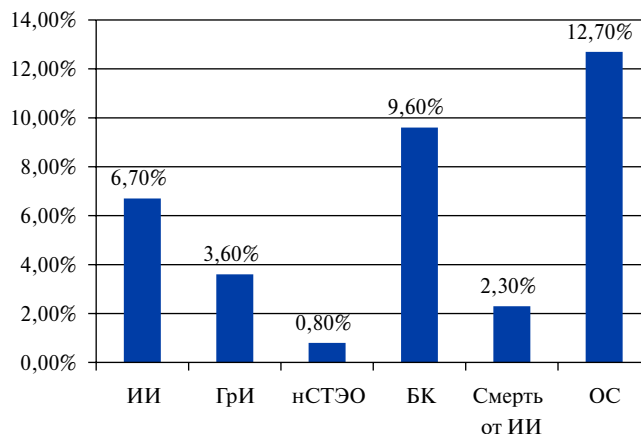


Рис. 4. Годовой риск клинических событий в группе пациентов с ФП, высоким тромбоэмболическим риском и противопоказанием к приему АКТ. Данные Truven Health MarketScan Commercial and the Medicare Supplemental Research databases. Общее число включенных в группу наблюдения — 43248 пациентов. Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ГРИ — геморрагический инсульт, нСТЭО — несистемная тромбоэмболия, БК — большое кровотечение, ОС — общая смертность.

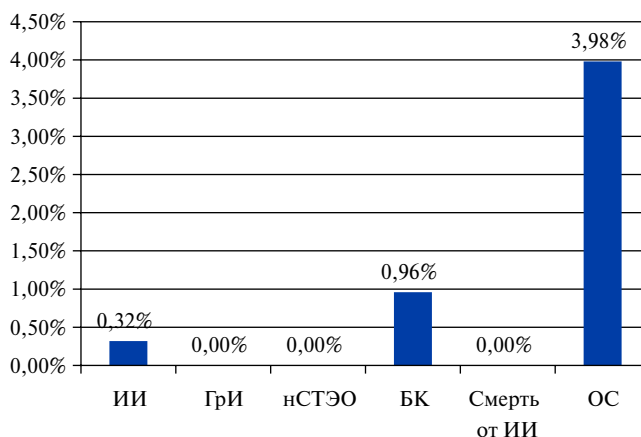


Рис. 5. Годовой риск клинических событий в группе наблюдения НМИЦ ПМ Минздрава России.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ГРИ — геморрагический инсульт, нСТЭО — несистемная тромбоэмболия, БК — большое кровотечение, ОС — общая смертность.

Обсуждение

Предикторный годовой риск тромбоэмболических осложнений в группе наблюдения колебался от 2,2% до 9,8% в зависимости от суммы баллов по шкале CHA₂DS₂VASc. В ходе нашего исследования было показано, что у пациентов с ФП и высоким

риском тромбоэмболических осложнений наблюдаемая частота ишемических событий после имплантации окклюдизирующего устройства УЛП была значительно ниже ожидаемой (рис. 4 и 5). Окклюдизирующая терапия остается рискованным хирургическим вмешательством, учитывая частоту интра- и послеоперационных осложнений, наиболее значимыми из которых являются кровотечения [13]. Но следует учесть высокую коморбидность включенных пациентов, которая в первую очередь и определяла показания к вмешательству. Вероятно, использование данного подхода у пациентов с возможностью приема ОАК будет значительно безопаснее.

Следует отметить, что результаты проведенного наблюдения имеют ограниченное значение ввиду малой выборки и разнородности клинико-демографических показателей включенных пациентов.

Тромбоз предсердной поверхности окклюдизирующего устройства является достаточно частым осложнением процедуры [14], однако в большинстве случаев эффективно разрешается временной коррекцией медикаментозной терапии и в редких случаях приводит к тромбоэмболическому событию. Тем не менее, ранее было показано, что среди пациентов с развившимся послеоперационным тромбозом риск тромбоэмболического события ожидаемо выше, нежели в группе без такого [15]. В нашем случае у пациентов с детектированным тромбозом окклюдера клинических последствий не отмечалось, что по всей вероятности связано с ранним чреспищеводным эхокардиографическим контролем после вмеша-

тельства и своевременным назначением низкомолекулярных гепаринов. Таким образом, окклюдизирующая терапия является не одномоментным хирургическим вмешательством, а комплексом мероприятий, включающих подготовку к вмешательству, имплантацию окклюдера УЛП и длительный период наблюдения с обязательным включением чреспищеводного эхокардиографического контроля.

Заключение

Окклюзия УЛП является новым перспективным методом профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений. Внедрение его в клиническую практику сопровождалось ожидаемыми сложностями, учитывая высокую стоимость устройств и их техническую сложность. Однако принимая во внимание техническое усовершенствование и модернизацию инструментальных средств, ожидаемое снижение их стоимости, в будущем можно предположить расширение применения методики как на пациентов с противопоказанием к ОАК, так и вероятно в качестве их прямой альтернативы. Лечение ФП неуклонно имеет тенденцию к все большему применению эндоваскулярных методик, что также ожидаемо может привести к комбинированию вмешательств с включением в них окклюзии УЛП.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Redfors B, Gray WA, Lee RJ, et al. Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not on Anticoagulant Treatment Due to Increased Bleeding Risk Are Common and Have a High Risk of Stroke, JACC: Clinical Electrophysiology. 2017;3,12:1369-76. doi:10.1016/j.jacep.2017.04.024.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation.* 2002;105(16):1887-9. doi:10.1161/01.CIR.0000015698.54752.6D.
- Reddy VY, Doshi ShK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAL and PROTECT AF Trials, *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70,24:2964-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
- Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan;24;69(3):253-61. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.010.
- Reddy VY, Akehurst RL, Amorosi SL, et al. Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Device Compared With Warfarin or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Secondary Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2018;49:1464-70, originally published May 8, 2018. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018825.
- Prevention and Management of Complications of Left Atrial Appendage Closure Devices Price, Matthew J. *Interventional Cardiology Clinics.* 2013;3,2:301-11. doi:10.1016/j.iccl.2013.12.001.
- Laurent F, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71,14:1528-36. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.076.
- Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes Reddy *Circulation.* 2018;CIRCULATIONAHA.118.035090, originally published May 11, 2018. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090.

КРИОАБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДИЗАЙН РОССИЙСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РЕГИСТРА И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Михайлов Е. Н.¹, Любимцева Т. А.¹, Давтян К. В.², Топчян А. Г.², Тарасюк Е. С.³, Крыжановский Д. В.⁴, Косоногов А. Я.⁵, Сагитов И. Ш.⁶, Хомутинин Д. Н.⁷, Грачев Н. И.⁸, Ревшвили А. Ш.⁹, Артюхина Е. А.⁹, Королев С. В.¹⁰, Нечепуренко А. А.¹¹, Четвериков С. Ю.¹², Рзаев Ф. Г.¹³, Лебедев Д. С.¹

Цель. Настоящий регистр является продолжением национального исследования криоаблации при фибрилляции предсердий (ФП). Целью проекта явилось определение эффективности и безопасности криобаллонной аблации легочных вен для лечения ФП в реальной клинической практике в условиях проспективного наблюдения.

Материал и методы. Проект разработан для проспективного внесения данных в защищенную автоматизированную информационную систему о клинических характеристиках пациентов, параметрах аблации, повторных аблациях и результатах 12-месячного наблюдения. Для участия в проекте в январе 2017 г. были приглашены представители 33 стационаров Российской Федерации с возможностью выполнения криобаллонной аблации ФП.

Результаты. Подтверждение участия в проекте получено из 25 (76%) стационаров, к декабрю 2017 г. единая база данных заполнялась специалистами из 13 (39%) клиник: внесена информация о результатах обследования и параметрах аблации у 451 пациента. Продолжается набор пациентов и включение стационаров в проект до января 2019 г.; проспективное наблюдение продлится до января 2020 г.

Заключение. Проспективный регистр криоаблации ФП имеет важное значение для объединения опыта и общего анализа данных процедур, выполняемых по всей стране. Детальный анализ полученных данных позволит выявить предикторы эффективности и способы снижения риска процедуры.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-21-25>

Ключевые слова: криоаблация, регистр, национальное исследование, фибрилляция предсердий, изоляция легочных вен, аблация.

Конфликт интересов: Давтян К. В., Крыжановский Д. В. заявляют конфликт интересов. Остальные авторы не заявляют конфликта интересов.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск; ⁴ГБУЗ Городская больница № 26, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ⁶ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, Уфа; ⁷ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень; ⁸ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток; ⁹ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Москва; ¹⁰ФГБУ ФНЦСВМП ИМТ ФМБА России, Москва; ¹¹ФГБУ ФЦССХ Минздрава России, Астрахань; ¹²БУ ХМАО-Югры Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; ¹³ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ, Москва, Россия.

Михайлов Е. Н. — д.м.н. доцент, зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Любимцева Т. А. — к.м.н., с.н.с. НИО аритмологии ФГБУ, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Топчян А. Г. — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Тарасюк Е. С. — к.м.н., главный врач, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, клиника кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-8353-7510, Крыжановский Д. В. — к.м.н., заместитель руководителя центра интервенционной аритмологии, ORCID: 0000-0002-5021-9129, Косоногов А. Я. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-0961-3546, Сагитов И. Ш. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-5830-5056, Хомутинин Д. Н. — врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4006-9339, Грачев Н. И. — врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ORCID: 0000-0001-6100-3625, Ревшвили А. Ш. — академик РАН, профессор, директор, ORCID: 0000-0003-2855-303X, Артюхина Е. А. — д.м.н., руководитель отделения электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, ORCID: 0000-0001-7065-0250, Королев С. В. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5513-2332, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Четвериков С. Ю. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8377-202X, Рзаев Ф. Г. — к.м.н., зав. отделением лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ORCID: 0000-0002-4094-7771, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, зав. НИО аритмологии ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e.mikhaylov@almazovcentre.ru

ЛВ — легочные вены, МНО — международное нормализованное отношение, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 19.02.2018

Рецензия получена 05.03.2018

Принята к публикации 06.03.2018

CRYOABLATION IN ATRIAL FIBRILLATION: RATIONALE OF THE NATIONAL PROSPECTIVE REGISTRY AND PRELIMINARY RESULTS

Mikhailov E. N.¹, Lyubimtseva T. A.¹, Davtyan K. V.², Topchian A. G.², Tarasyuk E. S.³, Kryzhanovskiy D. V.⁴, Kosonogov A. Ya.⁵, Sagitov I. Sh.⁶, Khomutinin D. N.⁷, Grachev N. I.⁸, Revishvili A. Sh.⁹, Artyukhina E. A.⁹, Korolev S. V.¹⁰, Nechepurenko A. A.¹¹, Chetverikov S. Yu.¹², Rzaev F. G.¹³, Lebedev D. S.¹

Aim. Current registry is the continued national study on cryoablation in atrial fibrillation (AF). The aim of the project is assessment of safety and efficacy of cryoballoon ablation of pulmonary veins from AF treatment in real clinical practice prospective observation.

Material and methods. The project has been developed for prospective inclusion of the data to guarded automatic informational system, on clinical data of patients, ablation parameters, repeat ablation and results of 12-month follow-up. To

participate in the project in January of 2017, the representatives of 33 in-patient facilities were invited, that routinely perform the procedure.

Results. Twenty five institutions confirmed their participation, and by December of 2017, the database was completed by specialists from 13 clinics: information on the ablation procedure and outcomes is included for 451 patient. The enrollment is ongoing with estimated end by January 2019; prospective follow-up to be completed by January 2020.

Conclusion. Prospective registry of AF cryoablation is important for gathering of experience and common analysis of the procedures throughout the country. Detailed analysis will make it to reveal predictors of efficacy and methods for procedural risk decrease.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-21-25>

Key words: cryoablation, registry, national study, atrial fibrillation, pulmonary veins isolation, ablation.

Conflicts of Interest: Davtyan K. V. and Kryzhanovskiy D. V. disclose the conflict of interests. Remaining authors declare nothing to disclose.

¹Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ³Amur State Medical Academy of the Ministry of Health, Blagoveshchensk; ⁴City Clinical Hospital № 26, Saint-Petersburg; ⁵City Clinical Hospital № 5 of the Nizhegorodskiy District, Nizhny Novgorod; ⁶Republic

Cardiological Center, Ufa; ⁷Oblastnaya Clinical Hospital № 1, Tyumen; ⁸Primorskaya Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok; ⁹Vishnevskiy Institute of Surgery of the Ministry of Health, Moscow; ¹⁰Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Care and Medical Technology of FMBA of Russia, Moscow; ¹¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ¹²KhMAO-Yugra District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; ¹³Davydovskiy City Clinical Hospital of Moscow, Moscow, Russia.

Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Lyubimtseva T. A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Topchian A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Tarasyuk E. S. ORCID: 0000-0002-8353-7510, Kryzhanovskiy D. V. ORCID: 0000-0002-5021-9129, Kosonogov A. Ya. ORCID: 0000-0002-0961-3546, Sagitov I. Sh. ORCID: 0000-0002-5830-5056, Khomutinin D. N. ORCID: 0000-0003-4006-9339, Grachev N. I. ORCID: 0000-0001-6100-3625, Revishvili A. Sh. ORCID: 0000-0003-2855-303X, Artyukhina E. A. ORCID: 0000-0001-7065-0250, Korolev S. V. ORCID: 0000-0001-5513-2332, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Chetverikov S. Yu. ORCID: 0000-0001-8377-202X, Rzaev F. G. ORCID: 0000-0002-4094-7771, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

На сегодняшний день, методика катетерной абляции занимает лидирующие позиции в арсенале методов лечения фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Ежегодно в мире сотням тысяч пациентов проводится интервенционное лечение ФП. Однако при высокой потребности и быстром распространении данного лечебного подхода остается необходимость большей стандартизации и повышения безопасности процедуры. Абляция ФП может сильно различаться у одной и той же категории больных в зависимости от того, в какой клинике или каким специалистом проводилось вмешательство. Различия могут касаться объема и зон абляции, мощности и времени воздействия, а также определения конечных точек для оценки эффективности лечения. Главным условием, способным обеспечить максимальный результат интервенционного лечения ФП, является персистирующая электрическая изоляция легочных вен (ЛВ) [2].

Криобаллонная абляция разработана для стандартизации изоляции ЛВ. Была продемонстрирована эквивалентность эффективности лечения пароксизмальной ФП методу радиочастотной изоляции ЛВ [3]. К особенностям криоабляции относят эффект адгезии (“прилипания”) баллона к ткани во время воздействия, что обеспечивает его максимальный контакт и стабильность, а также, теоретически, меньший риск активации системы коагуляции и, соответственно, меньший риск тромбообразования в левом предсердии. Другой особенностью криоабляции является невозможность нанесения дополнительных линейных воздействий баллоном в предсердиях. В случае потребности возможно комбинирование методик криоабляции и точечной радиочастотной абляции, что повышает стоимость процедуры.

Также при криоабляции существуют вариации в продолжительности и количестве криоаппликаций в каждой ЛВ, потребности в дополнительных методиках визуализации, применении контрастных препара-

тов для верификации окклюзии просвета вены баллоном, методах профилактики пареза диафрагмального нерва.

Настоящий регистр является продолжением национального исследования криоабляции при ФП, результаты первых этапов которого были опубликованы ранее [4, 5]. Существенным отличием нового проекта является проспективный характер исследования с применением единой информационной системы внесения данных, а также внедрение в клиническую практику криобаллонов второго поколения, которые не изучались на предыдущих этапах.

Цель проекта. Определение эффективности и безопасности криобаллонной абляции ЛВ для лечения ФП в реальной клинической практике в рамках проспективного наблюдения.

Задачи проекта:

- Определение демографических и клинических характеристик пациентов, которым проводится криоабляция фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке кардиологических клиник Российской Федерации;
- Описание диагностических и лечебных подходов, принятых в рутинной практике операторов, выполняющих криоабляцию ФП;
- Оценка острых и отдаленных результатов криоабляции ФП;
- Оценка краткосрочной и долгосрочной безопасности процедуры;
- Определение подходов к оценке эффективности абляции ФП в рутинной клинической практике в различных клиниках, а также приверженность к длительному наблюдению пациентов;
- Выявление клинических и внутриоперационных параметров, ассоциированных с успешным криокатетерным лечением ФП.

Целью данной публикации является описание проекта и предварительная оценка работы клиник

по внесению данных в регистр, приводится ряд клинических параметров включенных пациентов.

Материал и методы

Дизайн проекта. Проспективное наблюдательное многоцентровое национальное исследование (регистр).

Период включения в регистр: апрель 2017г по январь 2019г. Наблюдение — до января 2020г. В проекте предусмотрено 3 визита пациентов в клинику: визит включения, визит проведения криобаллонной аблации ФП (может совпадать по времени с включением), визит контроля или удаленный контакт (по телефону или посредством интернет-технологий) через 12 мес. Количество внеплановых или дополнительных визитов не ограничивается.

Критериями включения являются: показания к катетерной аблации ФП; подписанное информированное согласие на участие в проекте; планируемая криобаллонная аблация для изоляции ЛВ. Критерий невключения: наличие противопоказаний к катетерной аблации ФП.

Участие в регистре не влияет на тактику ведения пациента ни на одном из его этапов. Врач может проводить лечение пациента амбулаторно или стационарно любым методом, который соответствует актуальным национальным рекомендациям по ведению пациентов с ФП.

Регистр (протокол, форма информированного согласия пациента) одобрен независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 02.12.2016 (протокол № 19), а также локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России от 16.11.2016 (протокол № 174). Проект зарегистрирован в международной системе научных исследований ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT 03040037 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03040037?cond=cryoballoon+ablation+registry&cntry=RU&rank=1>).

Формирование проекта и электронная база данных. На этапе планирования проекта для формулирования и согласования цели, задач, параметров регистра использовалась информационно-аналитическая платформа Датаграв (ООО “Датаграв”, Санкт-Петербург).

Для регистрации и последующего внесения данных о клинических характеристиках пациентов, их послеоперационном ведении и параметров криобаллонной аблации создана автоматизированная информационная система на базе платформы Юнидата (ООО “Юнидата”, Санкт-Петербург) с возможностью внесения информации через индивидуальный доступ, предоставляемый исследователям. Информационная система размещена на сервере координационного центра (ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава Рос-

сии). В системе соблюдены конфиденциальность и защита персональных данных пациента в соответствии с законодательством Российской Федерации, в базу вносится обезличенная информация.

В регистре предусмотрено заполнение информации о медицинском стационаре и опыте центра в аблации ФП (12 параметров), клинической характеристике пациентов (22 параметра), характеристике ФП (6 параметров), характере предшествующей и текущей медикаментозной терапии при визитах (7 параметров), характеристиках аблации (28 параметров), осложнениях аблации, особенности наблюдения (9 параметров), неблагоприятных событиях в течение срока наблюдения.

Координацию проекта осуществляет исполнительный комитет, контроль над целостностью и достоверностью данных осуществляет координационный центр.

Процедура аблации. Криобаллонная аблация ФП выполняется в соответствии с техникой, принятой в каждом участвующем центре; использование дополнительных катетеров, систем нефлюороскопической визуализации и/или навигации применяется на усмотрение операторов.

Наблюдение пациентов. Наблюдение пациентов в послеоперационном периоде проводится в соответствии с локальными протоколами. В послеоперационном периоде после 3 мес. наблюдения любая документированная наджелудочковая аритмия длительностью более 30 сек рассматривается как рецидив, исключая типичное трепетание предсердий. В период до 3 мес. после катетерной процедуры рецидивы тахикардий фиксируются и регистрируются, однако не принимаются в оценке отдаленных результатов эффективности (“слепой” период наблюдения). В качестве методов регистрации рецидивов ФП используются локально принятые методы: стандартная ЭКГ; 24-, 48- или 72-часовое мониторирование ЭКГ; транстелефонный мониторинг ЭКГ, имплантированные устройства. Параметром эффективности аблации ФП принят критерий зарегистрированного эпизода тахикардии (ФП или трепетания предсердий, или предсердной тахикардии) длительностью более 30 сек.

Промежуточные результаты. Приглашение к участию в проекте и внесению данных разослано всем клиникам, в которых имеется возможность проведения криобаллонной аблации (33 центра к декабрю 2017г), подтверждение о намерении участия получено из 25 стационаров.

К январю 2018г проводится внесение данных специалистами из 13 клиник (табл. 1). За период с 1 января 2017г по 31 января 2018г в проект включен 451 пациент.

Заполнение Регистра проходит в режиме реального времени: вносятся демографические данные

Таблица 1

Список клиник с наиболее активным участием в Регистре

Название учреждения	Город	Количество пациентов
ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины"	Москва	292
ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова"	Санкт-Петербург	28
ФГБОУ ВО "Амурская ГМА"	Благовещенск	25
ГБУЗ "Городская больница № 26"	Санкт-Петербург	19
ГБУЗ НО "Городская клиническая больница № 5"	Н. Новгород	17
ГБУЗ "Республиканский кардиологический центр"	Уфа	16
ГБУЗ ТО "Областная клиническая больница № 1"	Тюмень	12
ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1"	Владивосток	11
ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского"	Москва	8
ФГБУ "ФНКЦСВМПИМТ"	Москва	7
ФГБУ "ФЦССХ"	Астрахань	9
"Окружная клиническая больница" ХМАО-Югры	Ханты-Мансийск	6
ГКБ им. И. В. Давыдовского	Москва	1
ВСЕГО		451

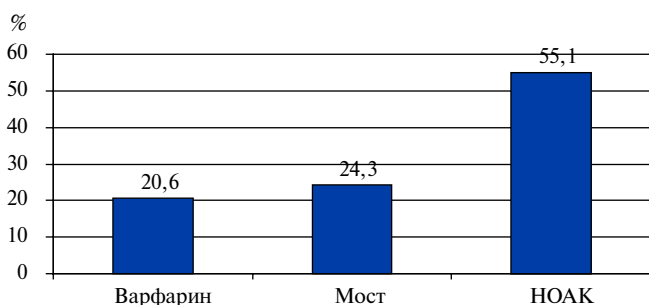


Рис. 1. Применяемые схемы периоперационной антикоагуляционной терапии. НОАК, новые оральные антикоагулянты.

пациента, данные анамнеза заболевания и значимой сопутствующей патологии, основные значения эхокардиографических параметров, принимаемая медикаментозная терапия и характеристики процедуры криоабляции.

Из 451 включенного пациента было 356 (79%) мужчин и 95 (21%) женщин. Средний возраст составил $63,9 \pm 7,4$ (от 38 до 73) лет, средние значения роста — $165,4 \pm 14,7$ см, массы — $88,4 \pm 15,2$ кг. Анамнез артериальной гипертензии имел место в 89% случаев, инфаркта миокарда — в 14% случаев, проведенная реваскуляризация миокарда — в 10,8% случаев. У двоих пациентов была ранее диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия, у 4 — дилатационная кардиомиопатия. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA) до проведения криобаллонной абляции: у 71% пациентов на уровне II ф.к., у 21% — I ф.к., у 8% — ф.к. не был указан. Анамнез пароксизмальной формы ФП имел место в 36,6% случаев, персистирующей — в 63,4% случаев. В 27,9% случаев на дооперационном этапе

проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография сердца для визуализации анатомии ЛВ. У большинства пациентов (82%) криоабляция проводилась на фоне легкой седации. К настоящему времени серьезных интраоперационных осложнений не отмечено.

Периоперационная антикоагулянтная терапия представлена следующими подходами: в 20,6% случаев сохранялся прием варфарина с целевыми значениями МНО (2,0-3,0); в 24,3% проводилась временная смена пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (схема "мост"); в подавляющем большинстве случаев — 55,1% — в периоперационном периоде пациенты принимали новые оральные антикоагулянты (рис. 1).

Обсуждение

Национальный проспективный регистр криобаллонной абляции — проект оценки современных технологий лечения пациентов с ФП в России. В течение первого года работы регистра к нему подключилась около трети центров абляции ФП, у которых в медицинском арсенале существует возможность проведения криоабляции. При этом наиболее активные клиники включают в регистр всех или почти всех пациентов, которым проводится криоабляция в их стационаре.

Наблюдается заметное различие в наборе пациентов в разных стационарах, что может отражать как предпочтение операторов методу радиочастотной абляции ФП, так и различия в объемах государственного финансирования интервенционного лечения ФП в клиниках. Важно, что регистр может учитывать как опыт клиник, проводящих большое количество подобных вмешательств, так и опыт только начинаю-

щих аблацию ФП центров. В национальном опросе по криобаллонной аблации, в котором ретроспективно резюмирован анализ более 95% всех выполненных процедур в России до 2015г, было продемонстрировано, что отличительной чертой криобаллонной аблации является быстрая обучаемость операторов и малая зависимость результатов лечения от опыта [5].

Обращает на себя внимание различие в подходах к периоперационной антикоагуляции, в одной четверти случаев операторы использовали схему “мост-антикоагуляции” с введением низкомолекулярных гепаринов. В то же время, у большинства пациентов, включенных в регистр, применялась терапия новыми оральными антикоагулянтами, что соответствует современным рекомендациям [1, 2, 6-8].

Набор материала в регистр, как и во всех других наблюдательных исследованиях, зависит и от активности специалистов. Участие в проекте добровольное и безвозмездное как для пациентов, так и для медицинских специалистов; необходимы человеческие и мотивационные ресурсы для инициации и продолжения участия в проекте.

Авторы призывают сообщество специалистов по интервенционному лечению ФП присоединяться к национальным и международным проектам. Про-

должается набор пациентов в регистр, проект открыт к включению новых центров.

Данные о клинических характеристиках пациентов, которым проводится криоаблация ФП в России, подробности методики аблаций, описание рецидивов аритмии, нежелательные явления, а также предикторы эффективности и факторы риска осложнений будут представлены в дальнейших публикациях после окончании набора и 12-месячного наблюдения пациентов.

Заключение

Проспективный регистр криоаблации ФП имеет важное значение для объединения опыта и общего анализа данных процедур, выполняемых по всей стране. Результаты анализа регистра будут полезны для совершенствования и стандартизации лечения пациентов. Детальный анализ полученных данных позволит выявить предикторы эффективности и способы снижения риска процедуры.

Конфликт интересов. Давтян К. В.: консультативная помощь для “Медтроник” и St.Jude Medical/Abbot. Крыжановский Д. В.: лекции и консультативная помощь для “Медтроник”. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45. doi:10.1056/NEJMoa1602014.
- Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Cryoballoon ablation in centers of interventional atrial fibrillation treatment: results of the first national survey. *Russ J Cardiol*. 2015;11(127):86-91. (In Russ.) Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Покушалов Е. А. и др. Криобаллонная аблация в Российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса. *Российский кардиологический журнал*. 2015;11(127):86-91. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-86-91.
- Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Outcomes of cryoballoon ablation in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a Russian pilot survey. *Biomed Res Int*. 2015;Article ID 591603:8 pages. doi:10.1155/2015/591603.
- Revishvili Ash, Shlyakhto EV, Sulimov VA, et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation. *Clinical recommendations*. М.: 2017. (In Russ.) Ревишвили АШ, Шляхто ЕВ, Сулимов ВА и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические Рекомендации. М.: 2017. ISBN 978-5-9500922-0-6.
- Mikhailov EN, Lebedev DS, Gureev SV, et al. Safety of simultaneous indirect and direct anticoagulation treatment in patients undergoing atrial fibrillation ablation: a study on a large group. *Journal of arrhythmia*. 2008;53:21-6. (In Russ.) Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Гуреев С. В. и др. Безопасность одновременного применения непрямых и прямых антикоагулянтов при катетерной аблации фибрилляции предсердий: исследование на большой группе пациентов. *Вестник аритмологии*. 2008;53:21-6.
- Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova TN, et al. Saint-Petersburg branch of the RSA expert consensus statement on periprocudural anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation or implantation of rhythm management devices. *Journal of arrhythmia*. 2016;86:70-5. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Т. Н. и др. Соглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения ВНОА по периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств. *Вестник аритмологии*. 2016;86:70-5.

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В ИКТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ

Рублёва Ю. В.¹, Сердюк С. Е.², Терян Р. А.², Давтян К. В.², Бурд С. Г.¹, Драпкина О. М.²

Цель. Изучить характер и частоту возникновения нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в иктальном периоде путем длительного мониторингирования ЭКГ.

Материал и методы. В исследование включено 79 пациентов в возрасте от 18 до 51 года с подтвержденным диагнозом фокальная эпилепсия с сохраняющимися приступами на фоне проводимой противозепилептической терапии. Для выявления нарушений ритма и проводимости сердца во время эпилептических приступов всем пациентам были имплантированы подкожные регистраторы ЭКГ.

Результаты. Изменения сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде были выявлены в 88,61% случаев. Наиболее часто, в 59,5% случаев (47 пациентов), регистрировалась синусовая тахикардия, в 29% (23 пациента) — нарушения ритма и проводимости сердца. В 11,4% случаев (9 пациентов) нарушения сердечного ритма и проводимости зарегистрированы не были.

Кроме того, были выявлены возможные предикторы возникновения изменений сердечного ритма у пациентов с эпилепсией. Пол пациентов, тип приступов, частота возникновения, циркадная приуроченность приступов явились клинико-инструментальными признаками, влияющими на частоту развития иктальных изменений сердечного ритма.

Заключение. Синусовая тахикардия, нарушения ритма и проводимости сердца регистрируются у подавляющего количества пациентов в иктальном периоде и достоверно чаще возникают у лиц мужского пола, пациентов с билатеральными клонико-тоническими приступами, серийным течением приступов, а также у больных с приступами, развивающиеся в состоянии сна.

Оценка влияния противозепилептической терапии на частоту возникновения иктальных нарушений ритма и проводимости сердца не выявила достоверных различий ни для одной из групп препаратов. Также не было выявлено достоверных различий при сравнении изучаемых параметров между поли- и монотерапией антиконвульсантами.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):26–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-26-31

Ключевые слова: эпилепсия, нарушения сердечного ритма, фармакорезистентный, имплантируемый кардиомонитор, аритмии при эпилепсии, внезапная эпилептическая смерть.

Конфликт интересов: не заявлен.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03376087

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Рублёва Ю. В.* — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3746-1797, Сердюк С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-4479-6963, Терян Р. А. — аспирант отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-2411-9378, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Бурд С. Г. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0804-7076, Драпкина О. М. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Julia2105@rambler.ru

ВЭМ — видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Рукопись получена 21.05.2018
Рецензия получена 23.05.2018
Принята к публикации 30.05.2018

HEART CONDUCTION AND RHYTHM DISORDERS IN IKTAL EPILEPSY PERIOD: THE PREVALENCE AND PREDICTORS

Rubleva Y. V.¹, Serdyuk S. E.², Teryan R. A.², Davtyan K. V.², Burd S. G.¹, Drapkina O. M.²

Aim. To assess the characteristics and prevalence of cardiac rhythm disorders in epilepsy patients during the ictal period, by long term ECG monitoring.

Material and methods. To the study, 79 patients included, age 18 to 51 y.o. with confirmed diagnosis of focal epilepsy with continuing attacks regardless the antiepilepsy treatment. For rhythm disorder screening, all patients underwent implanting of subcutaneous ECG monitors.

Results. Disorders of cardiac rhythm and conduction during the ictal period were found in 88,61% cases. Most prevalent were sinus tachycardia (59,5%, 47 cases), cardiac rhythm and conduction disorders (29%, 23 cases). In 9 cases (11,4%) there were no cardiac rhythm and conduction disorders registered.

Also, the probable predictors found, of the disorders of cardiac rhythm in epilepsy patients. Patients gender, type of attacks, frequency, circadian specifics were the markers influencing the rate of ictal cardiac rhythm changes.

Conclusion. Sinus tachycardia, rhythm and conduction disorders are registered in most of patients during the ictal period and significantly more common in males, the patients with bilateral tonic and clonic seizures, serial course of the attacks and in the patients with sleep-related seizures.

Evaluation of antiepilepsy treatment influence on the prevalence of ictal rhythm and conduction disorders did not reveal significant difference for none of the drug

groups. Also, there was no significant differences in comparison of the studied parameters for poly- and monotherapy by anticonvulsants.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):26–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-26-31

Key words: epilepsy, cardiac rhythm disorders, drug resistance, implanted cardiac monitor, rhythm disorders in epilepsy, sudden epileptic death.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

Study ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03376087

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Rubleva Y. V. ORCID: 0000-0002-3746-1797, Serdyuk S. E. ORCID: 0000-0003-4479-6963, Teryan R. A. ORCID: 0000-0002-2411-9378, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Burd S. G. ORCID: 0000-0003-0804-7076, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Изменение сердечной электрофизиологии является закономерным следствием длительного течения эпилепсии, кардиальные эффекты которой варьируют от отклонений вариабельности сердечного ритма до развития брадиаритмий, асистолий и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В ряде исследований сообщается, что более чем в 50% случаев зарегистрированных эпилептических приступов выявляются различные типы сердечных аритмий [1, 2].

Большая часть публикаций о нарушениях ритма сердца при эпилепсии, встречаемых в отечественной и зарубежной литературе, посвящена роли сердечных аритмий в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP), поскольку, по мнению большинства исследователей, нарушения сердечного ритма и проводимости являются ведущим фактором в возникновении SUDEP [1-4].

Данные литературы нередко противоречивы, что подтверждает актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов, факторов риска, частоты встречаемости, характера изменений сердечного ритма и роли противоэпилептической терапии в возникновении нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с фокальной эпилепсией в период развития эпилептических приступов [2-5].

Цель исследования: изучить частоту возникновения нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в момент развития эпилептических приступов (иктальном периоде) в зависимости от пола, возраста, частоты, тяжести, типа приступов, локализации эпилептического поражения (функционального, структурного) и проводимой фармакотерапии.

Материал и методы

В исследование включено 79 пациентов с установленным диагнозом фокальная эпилепсия без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, с сохраняющимися частыми эпилептическими приступами на фоне приёма противоэпилептической терапии. Из них 40 (50,6%) мужчин и 39 (49,4%) женщин в возрасте ME 32 [27; 39] года.

Тип приступов и форма эпилепсии определялись согласно Рабочей классификации типов приступов ILAE 2017г и классификации эпилепсии ILAE 2017г [6]. Ввиду отсутствия широкого распространения новой классификации, типы приступов и формы эпилепсии также указаны согласно Международной классификации эпилептических приступов 1989г и Международной классификации эпилепсии 1981г.

Из числа больных, включенных в исследование у 9 (11,4%) из 79 наблюдались фокальные приступы без нарушения сознания (простые парциальные), у 48 (60,8%) — фокальные моторные с нарушением созна-

ния (сложные парциальные) и у 22 (27,9%) пациентов — билатеральные тонико-клонические приступы (вторично-генерализованные судорожные).

Кроме того, у 7 (8,9%) человек приступы протекали с судорогами, у 23 (29,1%) носили бессудорожный характер и у 49 (62%) характеризовались сочетанием судорожных и бессудорожных приступов.

В зависимости от частоты возникновения эпилептических приступов были сформированы следующие группы: 16 (20,3%) пациентов с серийным течением эпилепсии, у 35 (44,3%) приступы возникали очень часто (не реже 1 раза в нед.) и у 28 (35,4%) — часто (1-2 раза в мес.).

Оценка циркадной приуроченности приступов показала, что у 24 (30,4%) пациентов приступы возникали во время сна, у оставшихся 55 (69,6%) — в период бодрствования.

Большая часть пациентов, а именно 65 (82,3%) из 79 получала комбинированную терапию, 14 (17,7%) — монотерапию антиконвульсантами. 59 (74,7%) из 79 пациентов были назначены препараты группы блокаторов натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, лакосамид) в монотерапии, либо в комбинации с препаратами с другим основным механизмом действия (вальпроевая кислота, леветирацетам, перампанел). При этом 12 (15,2%) пациентов получали лечение двумя препаратами группы блокаторов натриевых каналов (карбамазепин и ламотриджин, окскарбазепин и ламотриджин, лакосамид и ламотриджин).

Всем пациентам проводился продолженный видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГ-А-21/26 ЭНЦЕФАЛАН-131-03, модификация-11, “Медиком МТД”, Россия). ВЭМ включал исследование в состоянии бодрствования и сна с проведением функциональных проб (ритмическая фотостимуляция с частотами от 3 до 19 Гц, гипервентиляция на протяжении 3 мин). Также всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга (1,5 Тл).

На основании клинической характеристики приступов, данных видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга был сделан вывод о локализации и латерализации эпилептогенного очага. В результате пациенты были разделены на следующие группы: с височно-лобной локализацией — 36 пациентов, височной — 23, лобной — 7 пациентов, и мультирегиональной активностью — 9, затылочной — 1, теменной — 3 пациента.

У 32 пациентов была установлена правосторонняя латерализация, у 29 пациентов — левостороннее расположение эпилептического очага. У 18 пациентов достоверно определить латерализацию не удалось.

Также пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографическое исследование.

Таблица 1

Клинико-нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика эпилептогенного очага (n=79)

Локализация эпилептогенного очага	Количество больных	Латерализация эпилептогенного очага	Количество больных
Височно-лобная	36	Правосторонняя	32
Височная	23	Левосторонняя	29
Лобная	7	Не определена	18
Мультирегиональная	9		
Затылочная	1		
Теменная	3		

Всем больным с целью длительной регистрации ЭКГ была выполнена имплантация подкожного петлевого регистратора ЭКГ Reveal XT (Medtronic). Автоматическая активация записи ЭКГ осуществлялась по 6 программируемым триггерам: паузы в работе сердца, брадикардия, желудочковая тахикардия, предсердные тахикардии/фибрилляция предсердий. Кроме того, каждый пациент мог активировать запись самостоятельно при помощи наружного устройства сразу же после окончания эпилептического приступа. Считывание информации и программирование устройства выполнялось с помощью стандартного программатора Medtronic/Vitatron. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес.

Статистический анализ выполнялся с помощью программ Microsoft Excel XP, SPSS 21. Оценка вида распределения показателей проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения, описывались медианой и интерквартильным размахом. Для сравнения двух независимых выборок по качественным признакам использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса при количестве наблюдений <10. Количественные признаки при множественном сравнении анализировались с помощью критерия Краскела-Уоллеса. При попарном сравнении использовали критерий U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

При выполнении суточного мониторинга ЭКГ у 3 (3,8%) из 79 пациентов были выявлены нарушения ритма сердца, в виде редкой желудочковой экстрасистолии — у одной больной и редкой наджелудочковой экстрасистолии — у 2 больных. У остальных 76 (96,2%) пациентов значимых нарушений ритма и проводимости сердца в интериктальном периоде не выявлено. Выполненное эхокардиографическое исследование позволило исключить органическую патологию миокарда во всех случаях.

Анализ данных, полученных при длительном мониторинге ЭКГ в течение 12 мес. показал, что

у 70 (88,6%) из 79 пациентов в момент развития эпилептических приступов регистрируются изменения со стороны сердечного ритма.

У 47 (59,49%) из 79 пациентов возникала синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений от 100 до 200 уд./мин. У 3 (3,8%) пациентов, напротив, кратковременные эпизоды синусовой брадикардии со снижением ЧСС до 45-40 уд./мин, следующие за синусовой тахикардией, сопровождающей тонико-клоническую фазу приступов.

У 20 (25,3%) из 79 пациентов были зарегистрированы различные нарушения ритма и проводимости сердца, представленные частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией, пробежками наджелудочковой тахикардии, фибрилляцией предсердий, а также нарушениями проводимости за счет эпизодов остановки синусового узла.

У 14 (17,7%) из 79 пациентов была зафиксирована наджелудочковая эктопическая активность, причем в 3 (3,8%) случаях в виде устойчивых эпизодов фибрилляции предсердий, а в остальных 11 (13,9%) — пробежек наджелудочковой тахикардии и частой наджелудочковой экстрасистолии. У 4 (5,1%) пациентов была выявлена частая желудочковая экстрасистолия в момент развития эпилептического приступа. У 2 (2,5%) — эпизоды асистолии длительностью более 6 сек (до 17,4 сек), явившиеся показанием к проведению постоянной электрокардиостимуляции.

У 9 (11,5%) пациентов (ДИ: 5,90-20,47%) не отмечено изменений сердечного ритма и проводимости в момент развития эпилептического приступа (табл. 1).

Для выявления возможных предикторов развития нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов в иктальном периоде был проведен сравнительный анализ, в который были включены демографические показатели (пол, возраст), а также показатели клинко-инструментального обследования, характеризующие неврологический статус пациентов.

В результате проведения сравнительного анализа был выявлен только один клинко-демографический показатель, а именно, мужской пол (28 (35%) мужчин; 2 (2,8%) женщины), который оказался характерным для пациентов с наджелудочковыми нарушениями

ями ритма сердца. Гендерных различий в группах пациентов с другими нарушениями ритма и проводимости сердца выявлено не было (табл. 2).

Кроме того, была выявлена тенденция к более частому развитию нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами (вторично-генерализованные судорожные приступы), в отличие от групп пациентов с фокальными приступами без нарушения сознания (простые парциальные приступы) и с нарушениями сознания (сложные парциальные приступы), однако она не достигла степени статистической достоверности. У 8 (36%) из 22 больных с билатеральными тонико-клоническими приступами, у 13 (27%) из 48 с фокальными приступами с нарушениями сознания и у 2 (22%) из 9 пациентов с фокальными приступами без нарушения сознания были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости сердца. Необходимо отметить, что все эпизоды асистолии и фибрилляции предсердий имели место у пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами.

Среди пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца в иктальном периоде достоверно чаще приступы возникали во время сна (у 12 (50%) из 24), чем в период бодрствования — у 11 (20%) из 55.

В ходе сравнительного анализа также были получены данные, подтверждающие наличие взаимосвязи между серийным течением эпилептических приступов и развитием сердечных аритмий. Так, нарушения ритма и проводимости сердца были выявлены у 9 (56,3%) из 16 пациентов с серийными приступами, 8 (22,9%) из 35 и у 6 (21,4%) из 28 при их возникновении 1 раз в нед. и 1-2 раза в мес., соответственно.

Нами не было выявлено взаимосвязи между латерализацией эпилептогенного фокуса и частотой развития нарушений сердечного ритма и проводимости во время эпилептических приступов, что, по-видимому, связано с малым числом случаев в выборках. Однако, у всех 3 пациентов с фибрилляцией предсердий ведущий очаг располагался справа, а у 2 пациентов с эпизодами асистолии — слева.

Также был выполнен сравнительный анализ для выявления признаков, оказывающих влияние на частоту сердечных сокращений у пациентов с иктальной синусовой тахикардией.

При оценке взаимосвязи между локализацией эпилептогенного очага и частотой сердечных сокращений во время синусовой тахикардии было показано, что при лобной локализации очага ЧСС выше ME 171 [153; 183] уд./мин, чем при височной ME 140 [110; 150] уд./мин ($p < 0,05$).

Кроме того, у больных с судорожными эпилептическими приступами во время развития синусовой тахикардии частота сердечных сокращений была достоверно выше ME 150 [120; 172], чем у пациентов

Таблица 2

Перечень клиничко-инструментальных признаков, сопряженных с развитием нарушений ритма и проводимости в иктальном периоде

Название признака	P
Мужской пол (НЖНРС)	0,041
Приступы во сне	0,033
Серийные приступы	0,049

Сокращение: НЖНРС — наджелудочковые нарушения ритма сердца.

с бессудорожными приступами ME 127,5 [120; 150] ($p < 0,05$).

Также нами была предпринята попытка оценить влияние противосудорожной терапии на развитие нарушений ритма и проводимости сердца в иктальном периоде. Однако, ни количество принимаемых антиконвульсантов, ни наличие в лечении препаратов группы блокаторов Na-каналов не оказывали воздействия на течение сердечных аритмий. Напротив, была отмечена тенденция к более частому возникновению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов, не получающих терапию блокаторами Na-каналов. Так, у 9 из 20 пациентов (45%), не получающих терапию блокаторами натриевых каналов и у 14 (23,73%) из 59 пациентов, получающих препараты данной группы, были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости сердца.

Обсуждение

Несмотря на то, что нарушения ритма и проводимости сердца являются характерным проявлением сердечно-сосудистой патологии, хорошо известно, что сердечные аритмии регистрируются и у пациентов с неврологическими заболеваниями. Основной причиной нейрогенного аритмогенеза является нарушение автономного контроля, наше понимание данного феномена находится только в начальной стадии, что требует дальнейшего изучения. Нарушения ритма и проводимости сердца, возникающие в иктальном периоде, предположительно, являются одной из основных причин внезапной смерти у пациентов с эпилепсией и варьируют от синусовой тахикардии и брадикардии до асистолий и жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Согласно данным нашего исследования, у пациентов с эпилепсией во время приступов чаще всего, а именно, в 54,5% развивается синусовая тахикардия, что соответствует литературным данным, которые указывают на возникновение иктальной тахикардии в 57-99% случаев [1, 2, 7]. Другие нарушения ритма сердца, а именно, наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия и асистолии были зарегистрированы нами у 25,3% больных. Известно, что синусовая тахикардия, нару-

шения ритма и проводимости сердца, возникающие в иктальном периоде, являются отражением дисбаланса вегетативной нервной системы, существование которого характерно для пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами [1, 2, 7, 8].

Эпизоды асистолии за счет развития нарушений синоатриальной проводимости были выявлены у 2,5% наших пациентов, что в связи со значительной продолжительностью пауз (до 17,4 сек) потребовало имплантация ЭКС. Согласно данным мировой литературы, частота развития нарушений проводимости сердца составляет 0,27–0,4% при проведении видео-ЭЭГ мониторинга, и 2,1% — при длительной регистрации ЭКГ посредством петлевого регистратора [2, 8, 9]. Остановки в работе сердца могут носить доброкачественный характер при продолжительности до нескольких секунд, однако, при длительности десятки секунд и более, сочетаются с тяжелой гипоксемией, приводя к снижению церебрального кровотока и внезапной смерти.

Выявление предикторов развития сердечных аритмий в иктальном периоде имеет немаловажное значение для выделения групп пациентов высокого риска внезапной смерти (SUDEP), основным механизмом развития которой они являются [1, 3, 4].

Одним из факторов риска возникновения наджелудочковых нарушений ритма сердца в нашей работе явился мужской пол пациентов, что соответствует данным мировой литературы [10].

Кроме того, рядом исследований продемонстрировано, что билатеральные тонико-клонические приступы являются значимым фактором риска развития не только сердечных аритмий, но и одним из основных факторов риска внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией [3, 4, 8, 11]. Результаты нашей работы также показывают тенденцию к более частому возникновению нарушений ритма сердца у пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами по сравнению с фокальными приступами без потери сознания и фокальными приступами с нарушениями сознания, соответственно, в 36, 22 и 27% случаев.

Возникновение нарушений ритма сердца у пациентов с эпилепсией преимущественно в период сна в иктальном периоде, как в нашем исследовании, так и в исследованиях зарубежных авторов, объясняется нестабильностью автономного вегетативного тонуса, когда в момент развития эпилептического приступа происходит резкий переход от преобладающих влияний вегетативной нервной системы к гиперактивации симпатической нервной системы с резким повышением уровня катехоламинов крови [7, 9].

Выявляемая у наших пациентов более высокая ЧСС при развитии синусовой тахикардии при лобной локализации очага, чем у пациентов с височной локализацией, связана с преимущественным возникнове-

нием ночных билатеральных тонико-клонических приступов у больных именно с лобной локализацией эпилептогенного фокуса.

Аналогичным образом, а именно, еще более устойчивой и выраженной степенью активации симпатического звена нервной системы, можно объяснить рецидивирование сердечных аритмий у больных с билатеральными тонико-клоническими приступами, а также серийным течением эпилепсии.

Нами не было выявлено достоверной взаимосвязи между латерализацией эпилептогенного фокуса и возникновением синусовой тахикардии и сердечных аритмий у пациентов с эпилепсией в иктальном периоде, хотя все случаи фибрилляции предсердий зарегистрированы у пациентов с расположением ведущего очага справа, а эпизодов асистолии — слева. Литературные данные в ряде случаев указывают на преобладание синусовой тахикардии и нарушений ритма сердца при правостороннем расположении очага, что, по-видимому, связано со стимуляцией симпатической нервной системы при очаге ирритации, расположенном в правой островковой коре, либо при быстром распространении возбуждения в эту область или в область гипоталамуса [12, 13]. Возникновение брадикардии и асистолии после периода синусовой тахикардии при правостороннем расположении эпилептогенного фокуса можно объяснить теорией “акцентированного антагонизма”, согласно которой длительная стимуляция симпатической нервной системы приводит к активации парасимпатической нервной системы и увеличению ее тормозных влияний на сердце [14]. Брадикардия и асистолия при левосторонней латерализации очага, вероятно, являются следствием распространения возбуждения в область левой островковой коры, либо с локализацией ирритативного очага в этой области, которая непосредственно связана с надсегментарными структурами парасимпатической нервной системы [9, 12, 13].

Влиянию противоэпилептических препаратов на частоту возникновения сердечных аритмий уделяется большое внимание, причем более всего обсуждается роль блокаторов натриевых каналов в генезе аритмий у пациентов с эпилепсией, в связи с их возможным влиянием на сердечный ритм и проводимость [5, 15].

При оценке взаимосвязи между частотой развития иктальных нарушений ритма сердца и назначаемым противоэпилептическим лечением нами не было выявлено влияния ни терапии антиконвульсантами в режиме моно- или политерапии, ни препаратов группы блокаторов натриевых каналов. Напротив, была отмечена тенденция к более редкому развитию нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов, получающих терапию блокаторами натриевых каналов (в 23,7% против 45%), что вероятнее всего связано

с лучшим контролем над эпилептическими приступами у больных, получающих препараты данной группы.

Заключение

Таким образом, у подавляющего количества пациентов с эпилепсией в иктальном периоде регистрируются синусовая тахикардия, нарушения ритма и проводимости сердца и достоверно чаще возникают у лиц мужского пола, пациентов с билатеральными клонико-тоническими приступами, серийным течением приступов, а также у больных с приступами, развивающимися в сне.

Литература

1. Duncan S., Brodie M.J. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):344-51. doi:10.1016/j.yebeh.2011.04.056.
2. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet.* 2004;364(9452):2212-9. doi:10.1016/S0140-6736(04)17594-6.
3. Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(1):21-9. doi:10.1097/WNP.000000000000155.
4. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: Mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(2):201-7. doi:10.1097/WCO.0b013e3283506714.
5. Aurlen D, Gjerstad L, Taubøll E. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy. *Seizure.* 2016;43: 56-60. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.005.
6. Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia and paroxysmal conditions.* 2017;9(1):6-25. (In Russ.) Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., и др. Классификация эпилепсии Международной противозепилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6-25. doi:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
7. Ravindran K, Powell KL, Todaro M, et al. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;127:19-29. doi:10.1016/j.epilepsyres.2016.08.007.
8. Shmueli S, Van der Lende M, Lamberts RJ, et al. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure.* 2017;44:176-83. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.001.
9. Bartlam R, Mohanraj R. Ictal bradyarrhythmias and asystole requiring pacemaker implantation: Combined EEG-ECG analysis of 5 cases. *Epilepsy Behav.* 2016;64:212-5. doi:10.1016/j.yebeh.2016.06.026.
10. Desai R, Rupareliya C, Patel U, et al. Burden of Arrhythmias in Epilepsy Patients: A Nationwide Inpatient Analysis of 1.4 Million Hospitalizations in the United States. *Cureus.* 2017;9(8):e1550. doi:10.7759/cureus.1550.
11. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2017;17(3):180-7. doi:10.5698/1535-7511.17.3.180.
12. Li J, Ming Q, Lin W. The insula lobe and sudden unexpected death in epilepsy: A hypothesis. *Epileptic Disord.* 2017;19(1):10-4. doi:10.1684/epd.2017.0890.
13. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(4):174-82. doi:10.1016/j.jash.2010.05.001.
14. Mamalyga ML. Application of innovative technologies in the study of cerebral mechanisms of regulation of the cardiovascular system. Scientific and educational-methodical recommendations. M: Prometej. 2015 p. 9-11 (In Russ.) Мамалыга М.Л. Применение инновационных технологий при изучении церебральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Научные и учебно-методические рекомендации. М: Прометей. 2015 с. 9-11.
15. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP, et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia.* 2009;50(8):1841-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности. Данная работа является частью исследования “Нарушения сердечного ритма у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с использованием петлевого регистратора ЭКГ”, зарегистрированного в Международной базе ClinicalTrials.gov (Cardiac Rhythm Disturbances in Hard-to-treat Epilepsy Patients Using Loop ECG Recorders (Epi-Loop-Rec); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03376087).

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕИНВАЗИВНОГО АКТИВАЦИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С “ИДИОПАТИЧЕСКИМИ” ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ В СОПОСТАВЛЕНИИ СО СТРУКТУРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА

Миронова Н. А., Егизарян Л. Г., Апарина О. П., Малкина Т. А., Стукалова О. В., Бакалов С. А., Голицын С. П.

Цель. Сопоставить результаты неинвазивного активационного картирования у больных с “идиопатическими” желудочковыми аритмиями (ИЖА) с данными о структуре миокарда, полученными с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с контрастированием.

Материал и методы. 28 больным с ИЖА, средний возраст 37 года [26; 45], с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) 2-й и более градации по Lown B., и 5 здоровым добровольцам (ЗД), средний возраст 29 года [29; 30], проводили поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование (НИЭЭК) сердца с использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца “Амикард 01С” с анализом длительности интервала активации-восстановления миокарда желудочков (ARI), а также МРТ сердца высокого разрешения (размер вокселя 1,25x1,25x2,5 мм) с отсроченным контрастированием.

Результаты. Количество ЖНРС в группе ИЖА составило 20196 [11479; 29834] в сутки. У 11 больных регистрировались эпизоды неустойчивые желудочковой тахикардии (ЖТ). По данным НИЭЭК преобладающий морфологический тип желудочковой эктопической активности (ЖЭА) у 22 пациентов исходил из миокарда правого желудочка (ПЖ), из них у 20 больных — из выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Было выявлено значимое удлинение ARI миокарда ВТПЖ у больных ИЖА по сравнению со ЗД ($p < 0,05$). У пациентов с ИЖА и зарегистрированными эпизодами неустойчивой ЖТ по данным МРТ сердца с контрастированием в миокарде левого желудочка (ЛЖ) были выявлены небольшие очаги накопления контрастного препарата. Взаимосвязи между локализацией зон накопления контрастного препарата и топографией источников ЖНРС не выявлено.

Заключение. У большинства пациентов с ИЖА источником преобладающего типа ЖЭА являлся ВТПЖ. Выявленное удлинение ARI миокарда ВТПЖ у пациентов с ИЖА может служить важным фактором возникновения ЖЭА. Небольшие очаги фиброза в миокарде ЛЖ, выявляемые МРТ сердца с отсроченным контрастированием у больных с пробежками “идиопатической” ЖТ, предположительно могут быть наиболее ранним проявлением начальных стадий процесса формирования “тахикардиопатии” на том этапе развития патологии, когда не удается обнаружить признаков дилатации полости ЛЖ.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Миронова Н. А.* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Егизарян Л. Г. — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-5824-2342, Апарина О. П. — к.м.н., м.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-4414-698X, Малкина Т. А. — к.м.н., н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4773-8080, Стукалова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории МР-томографии, ORCID: 0000-0001-8377-2388, Бакалов С. А. — к.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-9424-6735, Голицын С. П. д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mirona01@mail.ru

ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ЖНРС — желудочковые нарушения ритма сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖЭА — желудочковая эктопическая активность, ЗД — здоровые добровольцы, ИЖА — “идиопатические” желудочковые аритмии, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИЭЭК — неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование, ПЖ — правый желудочек, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЭхоКГ — эхокардиография, ARI — интервал активации-восстановления миокарда желудочков.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):32–40
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-32-40

Рукопись получена 25.03.2018
Рецензия получена 24.04.2018
Принята к публикации 27.04.2018

Ключевые слова: “идиопатические” желудочковые нарушения ритма сердца, фиброз, неинвазивное активационное картирование, магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием.

RESULTS OF NON-INVASIVE ACTIVATION MAPPING OF THE HEART IN “IDIOPATHIC” VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN COMPARISON WITH STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF MYOCARDIUM BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Mironova N. A., Yeghiazaryan L. H., Aparina O. P., Malkina T. A., Stukalova O. V., Bakalov S. A., Golitsyn S. P.

Aim. To compare the results of non-invasive activation mapping in patients with “idiopathic” ventricular arrhythmias (IVA) with the data on myocardial structure obtained by late enhancement magnetic resonance tomography (MRI).

Material and methods. Twenty eight IVA patients, mean age 37 y.o. [26; 45], with ventricular arrhythmias of the heart (VA) of 2nd or higher grade by Lown, and 5 healthy volunteers (HV), mean age 29 [29; 30], underwent surface epi- and endocardial non-invasive mapping (SEENIM) of the heart with the system for non-invasive electrophysiological investigation of the heart “Amicard 01C” with the analysis of duration of the activation-recovery interval (ARI) of the ventricles, and high resolution MRI (voxel 1,25x1,25x2,5mm) with delayed contrasting.

Results. The number of VA in IVA group was 20196 [11479; 29834] for 24 hours. In 11 patients there were episodes of non-sustained ventricular tachycardia (VT). By SEENIM, predominating morphological type of ventricular ectopic activity in 22 patients sourced from the right ventricle myocardium (RV), of those in 20 from outflow tract of the LV (OTLV). There was significantly prolonged ARI in OTLV patients with IVA comparing to HV ($p < 0,05$). In IVA and non-sustained ventricular tachycardia patients, by contrast MRI of the heart, in LV myocardium there were small foci of contrast retention found. There was no correlation of the areas of contrast retention and topography of VA sources.

Conclusion. In most of IVA patients the source of VA was outflowing tract of the RV. The revealed prolongation of the ARI of this area in IVA patients can be an important factor of IVA onset. Small foci of LV fibrosis, found in late enhancement MRI of the heart and episodes of so called idiopathic VT, might be the earliest presentation of the “tachycardiopathy” at the step of pathology development when there are no signs of LV dilation.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):32–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-32-40>

Key words: “idiopathic” ventricular arrhythmias, fibrosis, non-invasive activation mapping, late enhancement MRI.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Yeghiazaryan L. H. ORCID: 0000-0001-5824-2342, Aparina O. P. ORCID: 0000-0002-4414-698X, Malkina T. A. ORCID: 0000-0003-4773-8080, Stukalova O. V. ORCID: 0000-0001-8377-2388, Bakalov S. A. ORCID: 0000-0002-9424-6735, Golitsyn S. P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

По данным Фремингемского исследования те или иные формы желудочковой эктопической активности (ЖЭА), от одиночной желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) до эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ), могут быть обнаружены с помощью холтеровского электрокардиографического мониторингирования (ХМ-ЭКГ) у 62,5% лиц в общей популяции [1]. Желудочковые тахикардии имеют более высокое клиническое значение в связи с выраженностью нарушений гемодинамики и клинических проявлений, а также в связи со значимостью для прогноза жизни. Известно, что причинами их развития может быть широкий спектр заболеваний сердца, включая ишемическую болезнь (ИБС), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ), гипертоническую болезнь (ГБ) и другие виды патологии.

Любая структурная патология миокарда в своей основе имеет органический субстрат. Этот субстрат может быть представлен воспалительными инфильтратами, интерстициальным отеком, участками некроза и фиброза миокарда. Известно, что очаги рубцовой ткани в миокарде неспособны к сокращению и становятся электрически нейтральными, что создает анатомические преграды для распространения электрического импульса и формирует зоны, в обход и вокруг которых может реализоваться феномен повторного входа волны возбуждения. Наряду с этим в зонах миокарда, “пограничных” с рубцовой тканью, где сохраняются как жизнеспособные, так и поврежденные кардиомиоциты, возникает широкий спектр нарушений электрической активности миокарда. Как показали исследования [2], именно эта “пограничная” зона гетерогенного миокарда, в подавляющем большинстве случаев располагающаяся на границе рубцового (электрически нейтрального) и жизнеспособного миокарда, является морфологическим и электрофизиологическим субстратом возникновения желудочковых аритмий.

Тем не менее, в ряде случаев (10–30%) тщательное клинико-инструментальное обследование пациентов, в том числе с использованием инвазивных методов, не позволяет выявить заболевание, ответствен-

ное за развитие желудочковых аритмий. В литературе такие аритмии квалифицируются как “идиопатические” и относятся к проявлениям так называемой “первичной электрической болезни сердца”.

В то же время по результатам Фремингемского исследования у больных с “идиопатическими” желудочковыми аритмиями (ИЖА) через 5 лет достоверно чаще выявляются признаки тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти данные дают основание полагать, что, по крайней мере, в части случаев ИЖА являются клиническим дебютом патологии сердца [1]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные небольшого исследования, где было показано, что у лиц с ИЖА гистологическое исследование миокарда в 89% случаев позволяет обнаружить изменения, характерные для миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка или аномалии мелких коронарных артерий [3]. А в другой работе по данным аутопсии внезапно умерших лиц без предшествующего коронарного анамнеза в части случаев обнаруживались признаки воспаления миокарда и миокардиального фиброза. Подобные находки могут отражать наличие “латентного” миокардита, который, в свою очередь, потенциально способен участвовать в формировании условий возникновения электрофизиологических механизмов развития фатальных желудочковых аритмий [4].

Очевидно, что неустановленная причина аритмии грозит как отсутствием или неполным эффектом от медикаментозного лечения, так и рецидивом аритмии после интервенционного воздействия. В связи с этим, большое внимание клиницистов и электрофизиологов привлекает поиск возможных причин возникновения ИЖА.

В связи с этим, особый интерес представляют неинвазивные методы визуализации структуры миокарда, среди которых широкое распространение получила магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. Высокую диагностическую ценность данный метод приобрел вследствие убедительных доказательств соответствия зон накопления контрастного препарата на МР-томограммах зонам

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика лиц, включенных в исследование

Группы		ИЖА	ЗД
Количество человек (n)		28	5
Средний возраст, лет		37 [26; 45]	29 [29; 30]
Мужской/женский пол, n		10/18	4/1
Данные ЭКГ	QRS (мс)	96 [84; 102]	84 [84; 90]
	QT (мс)	400 [398; 440]	380 [380; 400]
	QTc (мс)	440 [398; 447]	435 [426; 465]
Данные ХМ ЭКГ	Общее количество ЖЭА	20196 [11479; 29834]	1 [0; 1]
	Количество морфологических типов ЖЭ (n)	1 [1; 1]	1 [0,5; 1]
	ЖЭ, одиночные (n)	10925 [6250; 13061]	1 [0; 1]
	ЖЭ, бигеминия (n)	4435 [231; 11352]	0
	ЖЭ, парные (n)	8 [1; 164]	0
	ЖТ, неустойчивые (n)	5,5 [1; 143]	0
	Длительность не устойчивых ЖТ (количество комплексов)	4 [3; 7]	0
	Устойчивая ЖТ в анамнезе (n)	0	0
Данные ЭХО-КГ	ФВ ЛЖ (%)	>60	>60
	КДР ЛЖ (см)	4,85 [4,6; 5,3]	5 [4,7; 5,1]
	КСР ЛЖ (см)	3,2 [2,8; 3,5]	3,1 [3; 3,4]
	ПЗР ПЖ (см)	2,55 [2,4; 2,9]	2,5 [2,4; 2,7]

Примечание: данные представлены как Me — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль или как количество n.

Сокращения: ЖЭА — желудочковая эктопическая активность, ЖЭ — желудочковая экстрасистола, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка, ИЖА — “идиопатическое” желудочковые аритмии, ЗД — здоровые добровольцы.

некроза, рубца и диффузного фиброза, подтвержденным патоморфологически [5].

В последнее десятилетие благодаря созданию усовершенствованных МР-импульсных последовательностей стала возможной визуализация миокарда в высоком разрешении (1,25x1,25x2,5 мм, 1,4x1,4x1,4 мм, 1,3x1,3x4 мм) [6]. Применение специализированной автоматической обработки полученных изображений позволяет с высокой диагностической точностью выявлять малые по площади зоны фиброза, которые не могут быть выявлены при стандартной визуальной оценке.

Для определения топографии ЖЭА в настоящее время все чаще стали использовать неинвазивное активационное картирование сердца. Данный метод заключается в синхронной регистрации униполярных электрокардиограмм (ЭКГ) со множества точек на поверхности грудной клетки с дальнейшей обработкой этих сигналов и визуальном представлении результатов регистрации ЭКГ в виде изопотенциальных и других изопараметрических карт, апплицированных на томографическую реконструкцию сердца пациента. Диагностическая интерпретация реконструированных карт позволяет осуществлять топическую диагностику нарушений сердечного ритма и анализировать во времени трёхмерные процессы деполяризации и реполяризации различных отделов сердца.

В связи с этим, в рамках настоящей работы мы поставили перед собой задачу сопоставить результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с “идиопатическими” желудочковыми нарушениями ритма сердца с данными о структуре миокарда, полученными с помощью МРТ сердца с контрастированием.

Материал и методы

В исследование было включено (табл. 1) 28 пациентов (10 мужчин и 18 женщин, возраст 37 [26; 45] лет) с документированными на ЭКГ ЖНРС (2 и выше градации по Lown B., Wolf M.), у которых клинико-инструментальное обследование не выявило признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы (группа ИЖА). Кроме того, была сформирована группа контроля, состоявшая из 5 здоровых добровольцев (ЗД), (4 мужчин и 1 женщина, возраст 29 [29; 30] лет).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования, помимо наличия какого-либо заболевания сердечно-

сосудистой системы (ИБС, неишемическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, пороки сердца, первичные каналопатии, хроническая сердечная недостаточность и др.), являлись острые или хронические в стадии обострения инфекционные и воспалительные заболевания, заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, заболевания печени с развитием печеночной недостаточности (повышение уровня печеночных трансаминаз выше трёх верхних границ нормы), а также сопутствующие заболевания других органов и систем.

У всех включённых лиц указанные состояния были исключены по результатам обследования, в том числе, общеклинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определения концентрации тиреотропного гормона и тироксина в сыворотке крови, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографии (ЭхоКГ), ХМ-ЭКГ и велоэргометрии по стандартному протоколу Брюса.

Оценка проявлений ЖЭА проводилась на основании результатов ХМ-ЭКГ. У всех пациентов группы ИЖА регистрировалась ЖЭА одного морфологического типа в количестве 20196 [11479; 29834] за сутки. Из них в 10 (35,7%) случаях были выявлены неустойчивые пробежки ЖТ и медиана количества пробежек ЖТ за сутки составила 5,5 [1; 143]. Во всех случаях ЖЭА проявлялась клиническими симптомами в виде ощущений перебоев в работе сердца или коротких эпизодов сердцебиений. Документированных эпизодов устойчивой ЖТ или эпизодов синкопальных состояний, обусловленных ЖТ, в анамнезе не было ни у одного пациента.

По результатам ЭхоКГ параметры, характеризующие размеры камер сердца, сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ), у больных ИЖА были в пределах нормальных значений (конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ — 4,85 [4,6; 5,3] см, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ — 3,2 [2,8; 3,5] см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 60 [60; 60]%) и статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$) от группы контроля (КДР ЛЖ — 5 [4,7; 5,1] см, КСР ЛЖ — 3,1 [3; 3,4] см, ФВ ЛЖ > 60 [60; 60]%).

Возраст пациентов группы “ИЖА” (37 [26; 45] лет) и группы “ЗД” (29 [29; 30] лет) также не имел достоверных отличий ($p > 0,05$).

Все исследования проводились при полной отмене фармакотерапии.

Поверхностное неинвазивное активационное картирование сердца. Помимо стандартного клинико-инструментального обследования, всем лицам, включенным в исследование, выполнялось поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное активационное картирование сердца (НИЭЭК) с использованием системы для неинвазивного электрофизиологи-

ческого исследования сердца “Амикард 01С” (ООО АМИКАРД, Москва). Это исследование включало в себя многоканальную регистрацию ЭКГ (до 224 каналов записи) с поверхности грудной клетки, а также компьютерную или магнитно-резонансную томографию грудной клетки и сердца. Далее, индивидуальная трёхмерная анатомия полостей и структур сердца, полученная методами томографии, у каждого из обследованных была использована для реконструкции электрической активности сердца [7].

Кроме этого, по результатам НИЭЭК на трехмерных моделях сердца у каждого из обследованных были построены карты длительности интервала активации-восстановления — activation-recovery interval (ARI). Этот показатель является отражением длительности трансмембранного потенциала действия в каждой отдельной зоне миокарда. Он рассчитывается как интервал между номинальным временем деполяризации и временем реполяризации для любого отдельного участка миокарда. Время активации миокарда определяется как минимум первой производной униполярных электрограмм за период деполяризации (т.е. времени внутреннего отклонения). Временем восстановления считается максимум первой производной униполярных электрограмм за период реполяризации. Принято считать, что зоны миокарда с укороченным или удлинённым ARI, а также с дисперсией величин этого показателя, могут быть потенциально аритмогенными.

В ходе исследования определяли минимальную, максимальную длительность ARI желудочков. Для оценки локализации источников ЖЭА, а также оценки распределения величин ARI в разных зонах миокарда на построенных картах проводилось маркерное деление ЛЖ на 17 сегментов (модель сегментирования, предложенная American Heart Association Writing group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging (рис. 1) [8]), и маркерное деление правого желудочка (ПЖ) на свободную стенку и область выходного тракта ПЖ.

В каждом из 17 сегментов ЛЖ определялась длительность ARI, ее среднее значение для ЛЖ в целом (ARI ЛЖ), а также длительность ARI свободной стенки ПЖ и области выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Длительность ARI определяли только в комплексах синусового происхождения, на эпикардиальной поверхности свободных стенок ЛЖ и ПЖ. Для сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП) длительность ARI определяли со стороны ЛЖ.

Магнитно-резонансная томография сердца. Всем лицам, включенным в исследование, проводилась МРТ сердца. Исследование выполняли на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. МРТ с отсроченным кон-



Рис. 1. Сегментированная модель ЛЖ по которой проводили оценку локализации источника ЖЭА, сегментарный расчет ARI, локализацию повреждения миокарда ЛЖ, а также сопоставление электро-анатомических и фиброзных карт.

трастированием проводили через 15–20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадоверсетамид) в дозе 0,15 ммоль/кг с целью оценки структуры миокарда желудочков. Для исследования была использована МР-импульсная последовательность, применение которой было одобрено локальным этическим комитетом. Данная МР-программа представляла собой градиентную IR-подготовленную последовательность с подавлением сигнала от жира, изотропным воксельным размером 1,25x1,25x2,5 мм, реконструированным в 0,625x0,625x2,5 мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса. Время повторения (TR) в зависимости от длины среднего сердечного цикла составило от 509 мс до 1100 мс, время эха (TE) — 244 мс. Время исследования было сокращено при помощи параллельного сканирования с фактором ускорения 2. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ и составляло от 290 мс до 390 мс. Использовались синхронизация сбора данных с ЭКГ, а также с фазами движения диафрагмы на фоне свободного дыхания пациента. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы желудочков во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных ± 3 мм, его эффективность составила более 30%. В результате получали серию изображений сердца в формате DICOM, состоящую из 44–52 слоев. Все пациенты включенные в исследование, удовлетворительно перенесли исследование.

Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа:

обведение контуров миокарда ЛЖ и определение в нем зон накопления контрастного препарата. Из серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ 1.46r (НИН, США) вручную были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛЖ.

Оценка структуры миокарда левого желудочка, а также характеристика зоны повреждения, осуществлялась при помощи оригинального программного обеспечения LGE HEART Analyzer (LHA), которое было разработано сотрудниками отдела томографии и отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и использовано ранее для выявления фиброза предсердий [9, 10]. Для характеристики структуры в каждом слое миокарда ЛЖ оценивали зоны гетерогенной ткани и фиброза, которые затем выделялись на трехмерных моделях, разделенных на 17 сегментов, представленных выше [7, 8].

Статистическая обработка полученных данных.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи статистических программ Statistica v.10, MedCalc v.12 и включала в себя стандартные методы описательной статистики для параметрических и непараметрических данных (вычисление среднего, стандартного отклонения, медианы, 25-го и 75-го процентилей); сравнение выборок с применением критериев Стьюдента, критерия Манна-Уитни.

Результаты

В соответствии с основной задачей настоящего исследования у больных ИЖА был проведен поиск топографии аритмогенного субстрата по данным поверхностного неинвазивного активационного картирования в сопоставлении с результатами МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения.

Поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование сердца (НИЭЭК). У всех пациентов с ИЖА, включенных в исследование, с целью оценки локализации источника аритмии первым этапом были построены изопотенциальные и изохронные карты на эпикарде и эндокарде желудочков и межжелудочковой перегородки. Результаты НИЭЭК показали, что источником ЖЭА у этих пациентов в 22 (78,6%) случаях был миокард ПЖ и только в 6 (21,4%) случаях — миокард ЛЖ (табл. 2).

Среди больных, у которых источником ЖЭА оказался миокард ПЖ, у 20 (71,5%) пациентов ЖЭА исходила из ВТПЖ (рис. 2А), и только у двух — из свободной стенки ПЖ. У троих пациентов источником ЖЭА был миокард передней (7 сегмент), нижней (4 сегмент) и боковой (11 сегмент) стенок ЛЖ. Еще в 3 (10,7%) случаях ЖЭА исходила из выносящего тракта

Таблица 2

Данные НИЭЭК о распределении источников ЖЭА по зонам правого и сегментам левого желудочков

Источник ЖЭА		"ИЖА"	
		n=28	%
ЛЖ 6 (21,4%)	Передняя стенка ЛЖ	1 [7 сегмент]	3,6
	Боковая стенка ЛЖ	1 [11 сегмент]	3,6
	Нижняя стенка ЛЖ	1 [4 сегмент]	3,6
	ВТЛЖ	3	10,7
ПЖ 22 (78,6%)	Свободная стенка	2	7,1
	ВТПЖ	20	71,5
Эндокардиальная поверхность		28	100
Эпикардиальная поверхность		0	0

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 3

Длительность интервала активации-восстановления (ARI) у пациентов с источником желудочковой эктопии в области ВТПЖ и ЗД

Показатель	Подгруппа "ВТПЖ", n=20	Группа "ЗД", n=5	p<0,05
ARI желудочков, min (мс)	156 [137,5; 201,5]	170 [164; 175]	p=0,9
ARI желудочков, max (мс)	352 [328,5; 394]	328 [326; 337]	p=0,09
ARI ЛЖ (мс)	254,6 [213,5; 269,5]	223,4 [214; 242,9]	p=0,35
ARI свободной стенки ПЖ (мс)	247,15 [202; 265,91]	206 [202; 214]	p=0,12
ARI ВТПЖ (мс)	300,8 [254,3; 342,15]	223,2 [208,66; 243,59]	p=0,012*

Примечания: данные представлены как Ме — медиана, [25, 75] — 25-й и 75-й перцентиль, Min — минимальное значение показателя, Max — максимальное значение показателя. * — $p<0,05$ — для межгрупповых различий.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ARI — интервал активации-восстановления, ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ИЖА — идиопатические желудочковые аритмии, ЗД — здоровые добровольцы.

ЛЖ (ВТЛЖ). У всех пациентов источником ЖЭА была исключительно эндокардиальная поверхность сердца.

После топографического анализа источников ЖЭА были построены карты длительности ARI, и проанализирован разброс ARI в миокарде желудочков с определением минимальной и максимальной длительности ARI по всем зонам и сегментам левого и правого желудочков. Были детально исследованы и оценены процессы деполяризации и реполяризации как в миокарде ЛЖ, так и ПЖ. Для этого определяли среднюю длительность ARI ЛЖ (показатель получили на основании расчета ARI в каждом из 17 сегментов ЛЖ), свободной стенки ПЖ и выходного тракта ПЖ. Далее полученные величины этих показателей были сопоставлены с аналогичными величинами у ЗД.

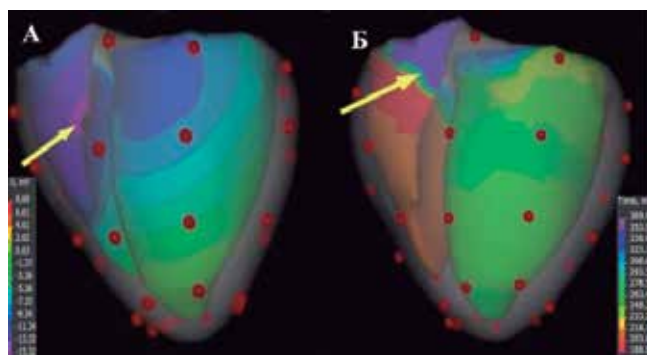


Рис. 2 (А, Б). Изображения сердца, полученные при неинвазивном эпи- и эндокардиальном картировании сердца.

Примечание: А. Изопотенциальная карта, где участки ранней активации окрашены холодными оттенками цветовой гаммы (фиолетовый, синий). Стрелкой указана область наиболее ранней активации, что соответствует локализации источника желудочковой эктопии (выходной тракт правого желудочка). Б. Карта длительности интервала активации-восстановления (ARI), где стрелкой указана область ВТПЖ с максимальной длительностью ARI (область ARI с наибольшими значениями окрашена фиолетовым цветом), тесно граничащая с зоной с минимальной длительностью ARI, окрашенной в красный цвет.

Было установлено, что у больных с ИЖА длительность минимального ARI миокарда желудочков составила 153 [131; 195] мс, максимального ARI миокарда желудочков — 350 [322; 394,5] мс, средняя длительность ARI ЛЖ — 254,8 [213,52; 271,78] мс. Эти показатели в группе ЗД составили соответственно 170 [164; 175] мс; 328 [326; 337] мс; 223,4 [214; 242,9] мс и достоверно не отличались от больных с ИЖА ($p>0,05$).

В связи с тем, что у большинства пациентов с ИЖА источником ЖЭА был ВТПЖ, была сформирована подгруппа "ВТПЖ" (20 человек), у которых кроме минимальной и максимальной длительности ARI желудочков и длительности ARI ЛЖ также были оценены процессы деполяризации и реполяризации миокарда ПЖ, для чего были проанализированы длительность ARI ПЖ и его выносящего тракта (табл. 3).

Сравнительный анализ, проведенный между пациентами подгруппы "ВТПЖ" ($n=20$) и ЗД ($n=5$), не выявил статистически достоверного отличия по длительности ARI ЛЖ ($p=0,35$), минимальной ($p=0,9$) и максимальной длительности ARI желудочков ($p=0,09$). Отличия не было найдено и по длительности ARI свободной стенки ПЖ ($p=0,12$). Однако, обращал на себя внимание тот факт, что подгруппа ВТПЖ отличалась от ЗД достоверно более длительным ARI ВТПЖ (300,83 [254,28; 342,15] мс против 223,2 [208,66; 243,59] мс; $p=0,012$), (табл. 3). Область максимальной длительности ARI в ВТПЖ больного с ИЖА представлена на рис 2Б.

Кроме того, при анализе трехмерных карт ARI (рис. 2Б) было отмечено, что в ВТПЖ зоны с максимальной длительностью ARI тесно граничат с зонами с минимальной длительностью ARI. Полученные

Таблица 4

**Количественная характеристика фиброза миокарда
левого желудочка у пациентов с ИЖА
(подгруппа А и подгруппа Б) и ЗД**

Показатель	ИЖА		ЗД (n=5)
	Подгруппа А (n=21)	Подгруппа Б (n=7)	
Доля фиброза, %	0,3 [0,03; 0,56]	2,84 [1,2; 4,8]***	0,02 [0; 0,14]

Примечания: данные представлены как Ме — медиана; [25, 75] — 25-й и 75-й перцентиль, * — $p < 0,01$ в сравнении с подгруппой А, ** — $p = 0,0025$ в сравнении с группой ЗД.

данные могут свидетельствовать о выраженной гетерогенности процессов деполяризации и реполяризации в области ВТПЖ, а выраженная дисперсия величин АRI в этой зоне — важный фактор формирования условий возникновения ЖНРС.

Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения. МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения было выполнено всем пациентам с ИЖА (28 человек) и 5 здоровым добровольцам. Доля фиброза в миокарде ЛЖ у всей совокупности пациентов с ИЖА была небольшой и составила 0,5 [0,1; 1,1]%, что, тем не менее, статистически достоверно отличало эту группу от ЗД, где доля фиброза составила 0,02 [0; 0,14]% ($p = 0,043$). Тем не менее установлено, что у большинства пациентов (21 из 28 человек) с ИЖА, как и у ЗД имелось одинаковое незначительное локальное накопление контрастного препарата миокардом ЛЖ менее 1% от его объема. Эти данные побудили нас провести дополнительный анализ выраженности фиброза у больных с ИЖА и разделить эту группу на две подгруппы: подгруппа А (с долей фиброза $< 1\%$) и подгруппа Б (с более крупными участками фиброза — $> 1\%$). Необходимо отметить, что по доле фиброза между пациентами подгруппы А и ЗД достоверных различий найдено не было ($p = 0,15$) (табл. 4).

Обращало на себя внимание, что у 7 пациентов, т.е. у 25% больных с ИЖА (подгруппа Б) в миокарде ЛЖ обнаруживался более выраженный фиброз миокарда, занимающие до 5% от объема миокарда ЛЖ. Различия по доле фиброза в миокарде ЛЖ между пациентами подгруппы А и Б оказались достоверными (0,3 [0,03; 0,56]%, против 2,84 [1,2; 4,8]%, $p < 0,001$). Достоверными были и различия по доле фиброза между подгруппой Б и ЗД (2,84 [1,2; 4,8]%, против 0,02 [0; 0,14]%, $p = 0,0025$).

Специально проведенный анализ не обнаружил достоверных различий между подгруппами А (n=21) и Б (n=7) по таким параметрам, как возраст (38 [26; 49] лет против 29 [24; 43], $p = 0,37$), КДР ЛЖ (4,8 [4,6; 5,3] см против 5,2 [4,5; 5,3] см, $p = 0,91$), КСР ЛЖ (3,2 [2,7; 3,5] см против 3,2 [2,8; 3,8] см, $p = 0,57$), ФВ ЛЖ

(60 [60; 60]% против 60 [55; 60]%, $p = 0,23$), общее количество ЖЭА за сутки (18544,5 [10598; 29834] против 22350 [14125; 30547], $p = 0,35$), а также по количеству одиночных ЖЭ за сутки (7967,5 [6250; 12624] против 12886 [3467; 13423], $p = 0,63$).

В подгруппе Б (с более крупными участками фиброза) анализ результатов не выявил взаимосвязей между локализацией очагов накопления контрастного препарата в ЛЖ и источником ЖЭА. Так, у 5 из этих 7 пациентов источником ЖЭА был ВТПЖ, а фиброз располагался по нижней, задней и боковой стенкам ЛЖ. У одного источником ЖЭА служил ВТЛЖ, а фиброз был обнаружен в передней стенке ЛЖ. Еще у одного пациента источником ЖЭА служила передняя стенка ЛЖ, а фиброз локализовался в базальном отделе МЖП.

Наряду с этим, было обнаружено, что сформированная подгруппа Б с более крупными участками фиброза в миокарде ЛЖ достоверно отличалась от подгруппы А и ЗД по количеству эпизодов ЖТ за сутки (26 [0; 174] против 0 [0; 1], $p = 0,05$). Причем во всех этих случаях источником ЖТ служил ВТПЖ. Таким образом, наличие неоднократно повторяющихся эпизодов ЖТ из ВТПЖ явилось единственным обнаруженным признаком, отличавшим больных ИЖА с зонами фиброза до 5% от объема ЛЖ от больных ИЖА и ЗД с объемом зон фиброза в ЛЖ менее 1%.

Обсуждение

Настоящее исследование является первой попыткой соотнесения электрофизиологических карт, построенных с использованием неинвазивных технологий (система “Амикард 01С”), у пациентов ИЖА со структурными параметрами миокарда желудочков, определенными с помощью МРТ с контрастированием высокого разрешения.

У большинства пациентов с ИЖА (71,5%) по данным НИЭЭК наиболее частой локализацией источников ЖЭА явился ВТПЖ, что довольно характерно этой категории пациентов [11]. Наряду с этим выявлены и другие источники ЖЭА: у двух пациентов (7,1%) источником ЖЭА была свободная стенка ПЖ и в 21,4% случаях — миокард ЛЖ. У всех без исключения пациентов ИЖА, включенных в исследование, источники ЖЭА располагались со стороны эндокарда.

В ходе работы были изучены особенности карт длительности интервала активации-восстановления. Выбор параметра длительности интервала активации восстановления обусловлен способностью данного показателя характеризовать скорость проведения волны возбуждения по миокарду и косвенно указывать на зоны замедления проведения. Важным разделом и одним из первых этапов исследования явилось определение параметров длительности интервала

активации-восстановления у здоровых лиц, чьи результаты послужили референсными данными для дальнейшего обследования больных с ЖНРС. Нам удалось обнаружить единственную работу, посвященную определению времени активации-восстановления у 7 здоровых добровольцев [12]. Полученные нами данные хорошо соотносятся и дополняют результаты этой публикации.

В рамках настоящей работы было впервые выявлено значимое удлинение интервала активации восстановления в области ВТПЖ у больных ИЖА по сравнению со ЗД. Кроме того, у больных с ИЖА зона максимальной длительности времени активации-восстановления в ВТПЖ тесно соседствовала с зонами минимальной длительности этого показателя. Эти данные указывают не только на наличие замедления проведения в ВТПЖ, но и на выраженную гетерогенность процессов деполяризации-реполяризации в этой области, что служит важнейшим фактором формирования условий развития ЖНРС.

В целом, когорта больных с ИЖА не отличалась от ЗД по таким показателям, как возраст, размеры полостей и ФВ ЛЖ, доля фиброза в миокарде ЛЖ, и другим признакам. Тем не менее, при анализе данных, полученных при МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения, у некоторых пациентов с ИЖА (25%) в миокарде ЛЖ удалось выявить участки фиброза. Следует еще раз отметить, что ни в одном из этих случаев топография зон фиброза и источников ЖЭА не совпала.

Эти зоны фиброза, составившие в среднем 2,8% от общего объема миокарда, обнаруживались исключительно у тех пациентов, которые, помимо ЖЭ, имели по данным ХМ ЭКГ рецидивирующие эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. И это было их единственным отличительным признаком.

Наличие частых, порой непрерывно рецидивирующих эпизодов неустойчивой ЖТ у больных, продемонстрировавших на МРТ пусть небольшие, но зоны фиброза, делает правомочным предположение, что последние могут быть первым признаком начавшегося процесса формирования кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, или так называемой “тахикардиомиопатии” [13]. Этот признак обнаружил себя на той стадии формирования патологии, когда

ещё отсутствует дилатация полостей сердца. Можно предположить и другое объяснение данному феномену. Единичные опубликованные результаты эндомиокардиальной биопсии ПЖ у больных с ИЖА [14] указывают на то, что среди этих пациентов в биоптатах могут быть выявлены признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка (33%), миокардита (39%), постмиокардитического фиброза (28%). С позиции этих данных ИЖА можно рассматривать как единственное клиническое проявление субклинического течения первичных и воспалительных заболеваний миокарда. Но против этой версии выступает тот факт, что ни у одного из наших пациентов не было совпадения топографии зон фиброза и источников ИЖА.

Заключение

При сопоставлении результатов неинвазивного активационного картирования сердца у больных с ИЖА с данными о структуре миокарда, полученными с помощью МРТ сердца с контрастированием, было выявлено, что у большинства (71,5%) пациентов источником преобладающего типа ЖЭА является область ВТПЖ, в которой впервые было выявлено значимое удлинение интервала активации восстановления у больных ИЖА по сравнению со ЗД. Выявленное удлинение интервала активации восстановления в миокарде ВТПЖ у пациентов с ИЖА может служить важным фактором формирования условий развития ЖНРС.

Небольшие очаги фиброза в миокарде ЛЖ, выявляемые МРТ сердца с отсроченным контрастированием у больных с ИЖА и часто повторяющимися эпизодами правожелудочковой тахикардии, предположительно, могут быть начальным проявлением наиболее ранних стадий формирования так называемой “тахикардиомической” кардиомиопатии или “тахикардиомиопатии” еще до начавшегося расширения полости ЛЖ. И этот признак можно рассматривать как наиболее раннее проявление начальных стадий формирования данной патологии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Bikina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implication of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham heart study. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):990-6. doi:10.7326/0003-4819-117-12-990.
2. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1104-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.057.
3. Strain JE, Grose RM, Factor SM, et al. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation.* 1983;68(6):1171-81. doi:10.1161/01.CIR.68.6.1171.
4. Lecomte D, Fornes P, Fouret P, et al. Isolated myocardial fibrosis as a cause of sudden cardiac death and possible relation to myocarditis. *J Forensic Sci.* 1993;38(3):617-21. doi:10.1520/JFS13446J.
5. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):743-52. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.835793.
6. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, et al. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late Gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):105. doi:10.1186/1532-429X-15-105.
7. Mironova NA, Yeghiazaryan LH, Aparina OP, et al. Relations between structural changes in the myocardium and rhythm disturbance in patients with chronic myocardial infarction. *REJR.* 2017;7(3):53-68. (In Russ.) Миронова Н.А., Егиазарян Л.Г., Апарина О.П. И др. Взаимосвязь структурных изменений миокарда и желудочковых нарушений ритма

- сердца у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. REJR. 2017;7(3):53-68. doi:10.21569/2222-7415-2017-7-3-53-68.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
9. Stukalova OV, Aparina OP, Mironova NA, et al. Left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation according to magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(43):29-37. (In Russ.) Стукалова О.В., Апарина О.П., Миронова Н.А. и др. Фиброз миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у больных фибрилляцией предсердий. *Альманах клинической медицины*. 2015;43:29-37. doi:10.18786/2072-0505-2015-43-29-37.
10. Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, et al. Characteristics of the left atrial myocardium structure in patients with atrial fibrillation and health volunteers according to the data of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Vestnik aritmologii*. 2014;77:5-12. (In Russ.) Апарина О.П., Стукалова О.В., Пархоменко Д.В. и др. Характеристика структуры миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией и здоровых добровольцев по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Вестник аритмологии*. 2014;77:5-12.
11. Yakovleva MV. Ventricular arrhythmias in patients without structural heart disease. *Klinicheskaya praktika*. 2014;4:73-85. (In Russ.) Яковлева М.В. Желудочковые аритмии структурно нормального сердца. *Клиническая практика*. 2014;4:73-85.
12. Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, et al. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(16):6309-14. doi:10.1073/pnas.0601533103.
13. Fenelon G, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Implications. *PACE*. 1996;19(1):95-106. doi:10.1111/j.1540-8159.1996.tb04796.x.
14. Grokhotova VV, Tatarsky RB, Lebedev DS, et al. Diagnosis of non-coronary heart disease in patients with ventricular tachyarrhythmia. *Vestnik aritmologii*. 2014;75:41-7. (In Russ.) Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. и др. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2014;75:41-7.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТРОГО ВАЗОРЕАКТИВНОГО ТЕСТА КАК КРИТЕРИЯ ОПЕРАбельНОСТИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Маллен А.¹, Бутрос Г.², Абзалиев К.³

Цель. Ретроспективный анализ эффективности острого вазореактивного теста (ОВРТ) как критерия операбельности у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, осложненным легочной артериальной гипертензией (АЛАГ-ВПС) по опыту одного центра.

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных протоколов катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографических исследований из 29 историй болезни пациентов с АЛАГ-ВПС в период с 2012 по 2016 гг.

Результат ОВРТ интерпретировался по модифицированному критерию Barst (снижение индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) и отношения иЛСС к индексу системного сосудистого сопротивления (иССС) более 20%, и конечным показателем иЛСС <6 Ед. Вуда/м² при ЛСС/ССС <0,3).

В соответствии с результатами ОВРТ, пациенты разделены на две основные группы: Группа 1 — дети с положительным ответом, Группа 2 — дети с отрицательным ответом.

После коррекции врожденного порока сердца в обеих группах, дальнейшая оценка состояния сердечно-сосудистой системы производилась на основе эхокардиографического обследования через неделю и через 1 месяц. Метрические данные эхокардиографического обследования были индексированы. Для дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), индексация размера осуществлялась по отношению к диаметру корня аорты, измерение которого производилось с парастеральной позиции по длинной оси. Систолическое давление в правом желудочке определялось по скорости трикуспидальной регургитации, зафиксированной с апикальной четырехкамерной позиции. Средние величины со стандартным отклонением и значение *p* рассчитаны в статистическом программном обеспечении R studio 2017, версия 1.0.153.

Результаты. Среди 29 пациентов, соотношение девочек к мальчикам составило 4,8:1. Средний возраст 6,0±4,9 лет. Данные для группы 1: медиана иДМЖП 1,4 с размером дополнительного шунтирования 9,93±9,39 мм, базовое систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) 57,96±20,16 мм рт.ст., через месяц после операции 38,96±14,16 мм рт.ст. Осложнения зарегистрированы не были.

Во второй группе медиана иДМЖП 0,4 с дополнительным шунтированием 3,3±0 мм. Базовое СДПЖ 66,05±17,27 мм рт.ст., со снижением через месяц после транскатетерного закрытия до 57,4±17,35 мм рт.ст.

В раннем послеоперационном периоде у двух пациентов из Группы 2 развился легочный криз, купированный ингаляционным илопростом.

Заключение. Острый вазореактивный тест является эффективным критерием оценки операбельности врожденного лево-правого шунтирования

крови, осложненного легочной артериальной гипертензией в детской практике.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-41-46>

Ключевые слова: острый вазореактивный тест, врожденный лево-правый шунт, операбельность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; ²Университет Кент, Кантербери, Великобритания; ³Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, Алматы, Казахстан.

Маллен А.* — детский кардиолог, докторант, ORCID: 0000-0003-0354-3249, Бутрос Г. — MB, ChB, PhD, FESC, FRSA, профессор кардиопульмональных наук, почетный профессор Медицины Имперского колледжа (Лондон), почетный президент Pulmonary Vascular Research Institute, ORCID: 0000-0002-6640-6332, Абзалиев К. — д.м.н., профессор, MBA, член-корр. РАЕ, зав. кафедрой кардиохирургии с курсом ангио- и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0003-2452-854X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aigerimmullen@gmail.com

BMI — body mass index (индекс массы тела), BSA — body surface area (площадь поверхности тела), АЛАГ-ВПС — ассоциированная легочная артериальная гипертензия при врожденных пороках сердца, ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛА — легочная артерия, ОВРТ — острый вазореактивный тест, ОАП — открытый артериальный проток, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТКЗ — транскатетерное закрытие.

Рукопись получена 20.02.2018

Рецензия получена 06.03.2018

Принята к публикации 12.04.2018

RETROSPECTIVE EFFICACY ANALYSIS OF ACUTE VASOREACTIVE TEST AS A CRITERIA FOR SURGERY IN CHILDREN WITH INBORN LEFT-TO-RIGHT BLOOD SHUNTING AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Mullen A.¹, Butrous G.², Abzaliev K.³

Aim. Retrospective analysis of efficacy of the acute vasoreactive test (AVRT) as a criteria for operability of children with inborn left-to-right blood shunting complicated by pulmonary arterial hypertension (IRLBS-PAH), by an experience of one center.

Material and methods. Retrospective analysis of the data of right heart chambers catheterization and echocardiographic study from 29 case histories of BS-PAH patients during 2012-2016.

Results of AVRT are interpreted by modified Barst criteria (decline of pulmonary vascular resistance index, PVRI, and relation of PVRI to the index of systemic vascular resistance, SVR more than 20%, and the and PVRI <6 Wood units/m² in PVR/SVR <0,3). In accordance with the results of AVRT, patients were selected to two main groups: group 1 — children with positive response, group 2 — children with negative response.

After correction of the inborn defect in both groups, following assessment of cardiovascular system condition was done by echocardiographical study in one week and one month. Metrics of echocardiography data was indexed. For the defect of interventricular septum (DIVS), indexation of the size was done via the relation to aortic root diameter, that was measured in parasternal position, longitudinal axis. Systolic pressure in the right ventricle was measured by the velocity of tricuspid regurgitation, measured in apical four-chamber position.

Mean values with the standard deviation and p-values were calculated in R studio 2017 software, v.1.0.153.

Results. Among 29 patients, girls to boys relation was 4,8:1. Mean age 6,0±4,9 y.o. For group 1: median of DIVS 1,4 with the value of additional shunting 9,93±9,39 mm,

baseline systolic pressure in the right ventricle (SPRV) $57,96 \pm 20,16$ mmHg, in one month after surgery $38,96 \pm 14,16$ mmHg. No complications registered.

In the second group, median DIVS 0,4 with additional shunting $3,3 \pm 0$ mm. Baseline SPRV $66,05 \pm 17,27$ mmHg, with the decline in one month after transcatheter closure to $57,4 \pm 17,35$ mmHg.

During the early post-surgery period, in 2 patients of group 2 there was pulmonary crisis, treated with inhalatory iloprost.

Conclusion. Acute vasoreactive test is effective criteria of operability assessment of inborn left-to-right blood shunting, complicated by pulmonary arterial hypertension, in pediatrics.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-41-46>

Key words: acute vasoreactive test, inborn left-to-right shunting, operability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Kazakhskiy National Medical University n.a. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan;

²University of Kent, Canterbury, United Kingdom; ³Kazakhskiy Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan.

Mullen A. ORCID: 0000-0003-0354-3249, Butrous G. ORCID: 0000-0002-6640-6332, Abzaliev K. ORCID: 0000-0003-2452-854X.

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с острым вазореактивным тестом (ОВРТ) при легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным пороком сердца, проводится для подтверждения диагноза и оценки операбельности [1]. При проведении данной процедуры в экспертных центрах показатели осложнений (1,1%) и летальности (0,055%) являются очень низкими [1]. ОВРТ — инвазивный функциональный тест с селективным вазодилататором, позволяющий определить резервный потенциал легочного сосудистого русла. Анализ опыта отдельных клиник позволяет расценивать результаты вазореактивного теста как критерий обратимости нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения после коррекции врожденного порока сердца (ВПС) с системно-легочным шунтированием [2]. Критерии Rich, Sitbon и модифицированный критерий Barst — наиболее широко известны для практического применения [3–5]. Последний адаптирован для оценки операбельности детей с врожденным лево-правым шунтированием крови (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), атриовентрикулярный канал (АВК), открытый артериальный проток (ОАП), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ), двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка без стеноза легочной артерии (ДОС от ПЖ).

В Научном центре педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (НЦП и ДХ МЗ РК) с 2011 г функционирует отделение кардиохирургии и интервенционной кардиологии, оказывающее высококвалифицированную медицинскую помощь детям с врожденными пороками сердца. В соответствии с международными требованиями к экспертным центрам по легочной гипертензии, детям с подозрением на АЛАГ-ВПС в обязательном порядке проводится катетеризация правых отделов сердца. При проведении ОВРТ в НЦП и ДХ МЗ РК применялся ингаляционный илопрост. Согласно исследованиям, данный подход позволяет прогнозировать успешность коррекции лево-правого шунтирования при позитивном ответе на ОВРТ [6]. К насто-

ящему времени, накопленный опыт является базой для ретроспективного анализа и интерпретации ОВРТ в комплексе с результатами радикальной коррекции ВПС. Данное исследование проводилось в рамках докторской диссертационной работы.

Цель исследования: провести ретроспективный анализ эффективности положительного вазореактивного теста как критерия операбельности врожденного лево-правого шунтирования крови, осложненного легочной артериальной гипертензией у детей.

Материал и методы

В исследование были включены 29 пациентов НЦП и ДХ МЗ РК с врожденными интра- и экстракардиальными системно-легочными шунтами, осложненными легочной артериальной гипертензией в период с 2012 по 2016 гг.

Критериями включения в исследование были определены: наличие системно-легочного шунта, осложненного легочной артериальной гипертензией, установленного по результатам эхокардиографического обследования и подтвержденного результатами катетеризации правых отделов сердца; возраст детей от 6 месяцев до 16 лет, обоих полов; наличие данных динамического наблюдения в течение месяца после проведения радикальной коррекции ВПС; наличие информированного согласия родителей/опекунов на проведение процедуры. Критериями исключения служили: возраст пациентов до 6 месяцев и старше 16 лет; наличие стеноза/обструкции выходного тракта правого желудочка или легочной артерии; отсутствие последовательного динамического наблюдения; отсутствие данных или дефекты заполнения протокола катетеризации правых отделов сердца с острым вазореактивным тестом.

Все пациенты прошли первичное эхокардиографическое исследование на экспертном аппарате Toshiba Artida с проведением полного трансторакального педиатрического эхокардиографического протокола. Исследование проводилось в В- и М-режимах с расчетом метрических и функциональных показателей структур сердца. Применялись стандартные позиции для визуализации: субкостальная, парастер-

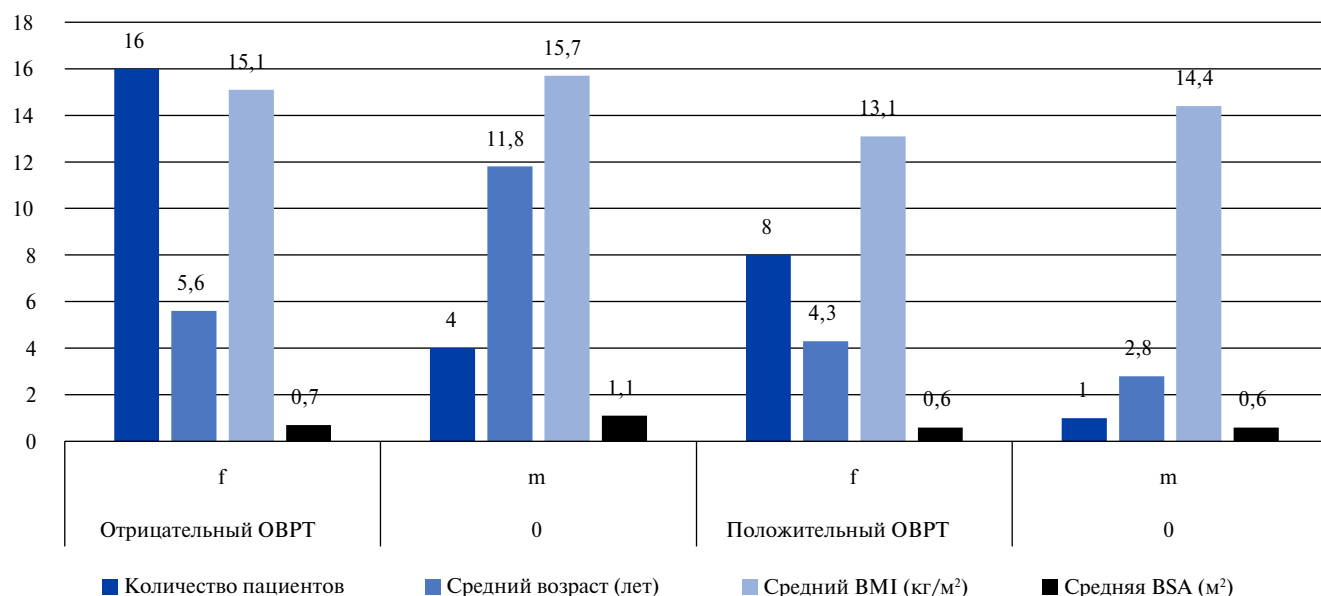


Рис. 1. Демографический состав исследуемых групп с антропометрическими данными.

Сокращения: ОБРТ — острый вазореактивный тест, BMI — body mass index, BSA — body surface area.

нальная по длинной оси (PLAX), парастернальная по короткой оси (PSAX), апикальная четырехкамерная (A4C), апикальная пятикамерная (A5C) и супрастернальная. Гемодинамическая оценка проводилась в спектральном импульсно-волновом и непрерывно-волновом режиме Дюплера, а также режиме цветного Дюплера. Указанная последовательность позволяла проводить сегментарный анализ анатомии врожденного порока сердца с оценкой гемодинамических показателей.

В связи с выраженной вариабельностью параметров в разных возрастных группах, абсолютные показатели были индексированы к площади поверхности тела. Для оценки размеров магистральных сосудов применялся расчет z score [7]. Для удобства проведения сравнения размеров лево-правого шунтирования при дефекте межжелудочковой перегородки, мы рассчитали отношение максимального диаметра дефекта к диаметру корня аорты пациента, зарегистрированного с PLAX. Соотношение до 0,5 интерпретировалось как малый дефект; 0,5-0,7 средний; и >0,7 большой дефект.

Катетеризация правых отделов сердца проводилась на биплановой ангиографической установке Siemens Artis Zee. При планировании транскатетерного закрытия дефектов межжелудочковой/межпредсердной перегородок, во время процедуры также проводился трансторакальный эхокардиографический контроль. Для катетеризации сердца и магистральных сосудов, при измерении давления с регистрацией показателей легочного сосудистого сопротивления и расчета индексированных показателей применялись катетеры Swan-Ganz. В протокол был включен ОБРТ с применением ингаляционного илопроста

(2 мкг/кг ингаляционно через компрессорный небулайзер Omron CompAir NE-C28 в течение 3-5 минут). Положительный результат оценивался по модифицированному критерию Barst для интерпретации ОБРТ у пациентов с системно-легочным шунтированием при $Q_p/Q_s \geq 1,5$: снижение индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) и индексированного отношения ЛСС к системному сосудистому сопротивлению (иССС) более 20%, и конечным показателем иЛСС <6 Ед. Вуда/м² при ЛСС/ССС <0,3. Перемена направления сброса у пациентов с перекрестным или право-левым шунтированием крови на лево-правый также рассматривалась как положительный критерий операбельности пациента.

По результатам ответа на острый вазореактивный тест пациенты разделены на две основные группы: Группа 1 — дети с положительным ответом на ОБРТ; Группа 2 — дети с отрицательным ответом на ОБРТ.

Обработка и расчет средних величин со стандартным отклонением и расчетом значения p проводилась в статистическом программном обеспечении R studio 2017, версия 1.0.153. Переменные являются количественными и непрерывными. При определении нормальности распределения отдельные переменные незначимо отклонялись влево, другие вправо. При дополнительной проверке анализируемых переменных был рассчитан критерий Shapiro-Wilk для малого количества наблюдений. По результатам анализа было определено, что переменные подчиняются закону нормального распределения. С целью исключения ложных результатов, для определения статистической значимости различий повторных измерений (СДПЖ до- и после операции), с учетом малого количества наблюдений, мы

Таблица 1

Сравнительная характеристика Группы 1 (положительный ОВРТ) и Группы 2 (отрицательный ОВРТ)

ОВРТ и вид вмешательства		№	ИДМЖП	КШ, мм	ОАП, мм	ДМПП, мм	СЛАД, мм рт.ст.	Всего к/д	ОРИТ к/д
Отрицательный тест	Рентгенэндоваскулярная окклюзия шунта	1	1,3				42,0	9	1
		2	1,1				131,0	11	
		3	0,9				54,5	13	4
		4				10	55,0	10	
		5	0,8	3,3			65,0	7	
		6					64,5	8	
		7	1,1				82,5	13	
		8	0,9				77,5	15	
		9					111,5	16	
		10	0,4				76,0	15	
		11			6		126,5	9	
		12					61,5	6	
		13	0,4				41,5	11	
		14					41,5	16	10
		15					71,5	5	
		16	1,7				49,5	13	
		17	0,5				128,5	9	
		18	1,2				113,0	9	
Положительный тест	Операция	1	0,9				48,0	8	
		2	0,0				50,0	9	
	Операция	1	0,9				27,5	21	4
		2	0,0			20	27,0	16	1
		3	1,3				37,0	14	3
		4		5,7			39,5	19	2
		5	1,6	5			49,0	35	14
		6	1,3	5			53,0	23	1
		7	1,4				75,0	36	6
	РЭО	1	2,3				50,0	8	
		2	2,4	24			37,0	13	

Сокращения: Б/о — без операции, КШ — комбинированный шунт, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ИДМЖП — индекс ДМЖП (отношение максимального диаметра ДМЖП к диаметру корня аорты), ОАП — открытый артериальный проток, ОВРТ — острый вазореактивный тест, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СЛАД — среднее легочное артериальное давление, РЭО — рентгенэндоваскулярная окклюзия.

применили тест Вилкоксона. Данный непараметрический тест не требует нормального распределения как обязательного условия.

Результаты

Демографические данные. При анализе полученных данных, было установлено, что при общем количестве 29 пациентов, девочек оказалось 24 (82,8%), а мальчиков 5 (17,2%). Средний возраст составил $6,0 \pm 4,9$ лет. Средний BMI $14,6 \pm 2,2$ кг/м², BSA $0,7 \pm 0,4$ м² (рис. 1). В Группе с отрицательным ответом на вазореактивный тест средний возраст оказался достоверно больше, в сравнении с Группой положительного ответа ($p=0,005$).

Данные инструментального исследования. В Группе 1 ($n=9$) были проведены 7 хирургических коррекций врожденного системно-легочного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и 2 транскатетерных закрытия ДМЖП. В Группе 2 ($n=20$)

было проведено 18 транскатетерных интервенций и 2 детям оперативное вмешательство проведено не было. Летальных исходов зарегистрировано не было. Из осложнений, во второй Группе в 2 случаях развился легочный гипертензионный криз, купированный ингаляцией илопроста (2 мкг/кг в течение 5 минут) без перевода в реанимационное отделение.

При сличении размеров лево-правого шунтирования, в том числе ДМЖП, между двумя группами (табл. 1), оказалось, что в Группе 2 медиана индекса ДМЖП была 0,4 против 1,4 для Группы 1 ($p=0,01$). Корреляционный анализ продемонстрировал среднюю степень прямой зависимости ответа на вазореактивный тест от величины индекса ДМЖП. При этом, дополнительные шунты при ДМЖП, в Группе с отрицательным ответом на ОВРТ также отличались малым размером. Так, для Группы 1, размер дополнительного шунтирования (ДМПП или ОАП) составил

9,93±9,39 мм, тогда как во второй Группе 3,3±0 мм. В Группе 2 оказались все пациенты с изолированным ОАП. Размер изолированного ДМПП среди пациентов с отрицательным ОВРТ в среднем составил 10 мм, тогда как в первой Группе ДМПП оказался в среднем 20 мм.

Базовое СДПЖ в первой Группе ожидаемо оказалось ниже, чем во второй (57,96±20,16 мм рт.ст. и 66,05±17,27 мм рт.ст., соответственно, $p=0,03$). Группа 1 продемонстрировала выраженный эффект после коррекции врожденного системно-легочного шунтирования (рис. 2), со снижением систолического давления в правом желудочке через месяц после операции с 57,96±20,16 мм рт.ст. до 38,96±14,16 мм рт.ст. ($p=0,01$). Для сравнения, в группе 2, СДПЖ после коррекции ВПС снизилось с 66,05±17,27 мм рт.ст. до 57,4±17,35 мм рт.ст. ($p=0,02$).

Длительность пребывания в стационаре, как и в отделении реанимации и интенсивной терапии, в Группе 1 оказалась больше (20,56±9,58 койко-дней), относительно Группы 2 (10,6±3,3 койко-дней) ($p=0,01$).

Обсуждение

Современное состояние кардиохирургии и детской кардиологии позволяет проводить коррекцию практически всех ВПС. Однако, учитывая обширность территории Казахстана, отсутствие единой электронной базы динамического наблюдения пациентов, на сегодняшний день, до 30% пациентов выявляются в поздних сроках, при манифестации АЛАГ-ВПС и возникновении сомнений в операбельности ребенка.

Демографические данные нашего исследования демонстрируют выраженное превалирование женского пола (соотношение 4,8 к 1). Данный факт согласован с данными международных регистров АЛАГ-ВПС [8].

По данным международных исследований, среди препаратов, рекомендованных к применению для проведения ОВРТ числятся монооксид азота, илопрост и аденозин. В Казахстане зарегистрированы ингаляционный монооксид азота и илопрост. Однако в НЦП и ДХ МЗ РК, в указанный период исследования, ингаляционный монооксид азота не применялся. Среди исследований, подтвердивших эффективность и безопасность илопроста как селективного вазодилататора, в том числе при ВПС, наиболее известными являются AIR, AIR-2, STEP [2, 9, 10].

По результатам проведенного анализа, положительный ОВРТ демонстрирует достоверную эффективность в качестве критерия операбельности ($p<0,05$). В Группе с положительным ответом на ОВРТ отмечается значимое снижение систолического давления в правом желудочке после оперативной/транскатетерной коррекции врожденного порока сердца с лево-правым шунтированием. Тогда как в Группе 2, через месяц после коррекции системно-легочного

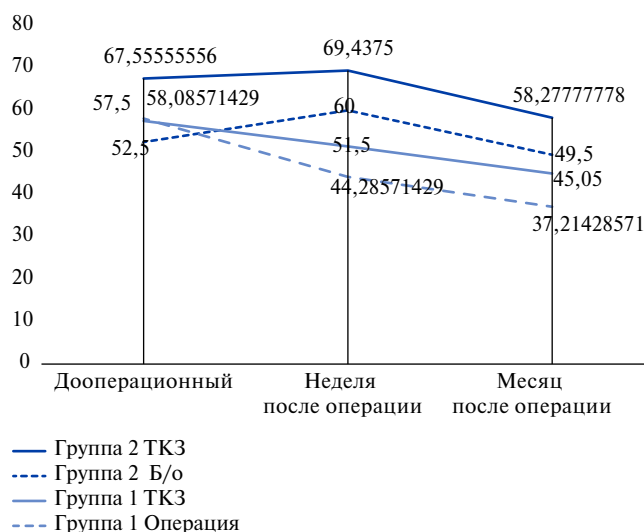


Рис. 2. Динамика систолического давления в правом желудочке по результатам эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации.

Сокращения: Б/о — без операции, ТКЗ — транскатетерное закрытие.

шунтирования, снижение СДПЖ оказалось не столь выраженным. Отсутствие осложнений, связанных с АЛАГ-ВПС после коррекции порока, в Группе 1 может свидетельствовать об адекватности дооперационной оценки функционального состояния легочного сосудистого русла. Применение ингаляционного илопроста для купирования легочного криза (Группа 2) в раннем послеоперационном периоде в нашей практике оказалось высокоэффективной мерой, что также подтверждается данными литературы [10-14].

Интересным оказалось наблюдение положительной корреляции размера лево-правого шунтирования с ответом на ОВРТ. Чем больше был объем шунтирования, тем больше была вероятность положительного ответа на ОВРТ. Данный факт может объясняться развитием высокого комплайенса легочной артерии в период эмбриогенеза при массивной объемной перегрузке из-за больших размеров перегородочных дефектов. Постнатальное постепенное развитие гипертрофии при средних и малых размерах дефекта обуславливает запуск ремоделирования легочной сосудистой стенки: развитие гипертрофического, а потом и пролиферативного процесса, ответственных за высокое легочное сосудистое сопротивление.

Длительность пребывания в стационаре в первой Группе объяснялась проведением оперативного вмешательства, которое требовало восстановительного режима, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во второй Группе проводилось только транскатетерное закрытие дефектов, с отсутствием показаний к длительному пребыванию в стационаре.

Ограничения исследования

Проводимое исследование характеризуется несколькими ограничениями. Так как исследование проводилось ретроспективно по историям болезней, отсутствовала возможность сбора дополнительных данных по клиническим проявлениям и функциональному классу пациентов. Отсутствие единой электронной базы пациентов послужило причиной исключения ряда пациентов по причине недоступности данных последовательного динамического эхокардиографического наблюдения через месяц после операции. Ограниченное количество наблюдений обусловлено рамками исследования опыта одного центра и орфанностью изучаемой патологии. В связи с отсутствием в НЦП и ДХ МЗ РК альтернативных вазодилататоров (монооксида азота или аденозина), для ОВРТ применялся только ингаляционный илопрост.

Заключение

Острый вазореактивный тест является эффективным критерием в детской практике для оценки опе-

рабельности врожденного лево-правого шунтирования крови, осложненного легочной артериальной гипертензией. Модифицированный критерий Barst для интерпретации “положительного” ответа на ОВРТ позволяет прогнозировать течение легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у детей с ВПС с системно-легочным шунтированием. Ингаляционный илопрост по результатам нашего ретроспективного анализа подтвердил свою эффективность как краткосрочная экстренная мера при развитии легочного криза в раннем послеоперационном периоде. Для оценки прогностической ценности ОВРТ в отдаленном послеоперационном периоде планируется дальнейшее наблюдение пациентов с ассоциированной легочной артериальной гипертензией с врожденным лево-правым шунтированием крови.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Eur. Heart J. 2015;ehv317. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGP. Heart Br. Card. Soc. 2016;102:2:ii23-29. doi:10.1136/heartjnl-2014-307340.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005 Jun;111:23:3105-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
- Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and evidence-based treatment. Chichester, England; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-0-470-05972-2.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann. Intern. Med. 1987;107:2:216-23.
- Gu H, Li Q, Zhang Ch, et al. Inhaled iloprost during acute pulmonary vasodilator testing for preoperative assessment of surgical operability of congenital heart disease with severe pulmonary hypertension. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2010;48:10:727-30.
- Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study — Journal of the American Society of Echocardiography. [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(08\)00119-3/fulltext](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(08)00119-3/fulltext). (Accessed: 24-Jan-2018).
- Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). Am. J. Cardiol. 2014;113:1:147-55. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.032.
- Halliglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Am. J. Cardiol. 2003;92:8:1007-9.
- Sung KW, Jeon YB, Kim NY, et al. The effects of perioperative inhaled iloprost on pulmonary hypertension with congenital heart disease. Cardiology. 2013;126:4:224-9. doi:10.1159/000354248.
- Müller M, Scholz S, Maxeiner H, et al. Efficacy of inhaled iloprost in the management of pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in infants undergoing congenital heart surgery. A case series of 31 patients. HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. 2011;3:2:123-30.
- Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51:2:161-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.031.
- Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Use of inhaled iloprost in a case of pulmonary hypertension during pediatric congenital heart surgery. Anesthesiology. 2003;99:3:743-4.
- Vorhies EE, Caruthers RL, Rosenberg H, et al. Use of Inhaled Iloprost for the Management of Postoperative Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Surgery Patients: Review of a Transition Protocol. Pediatr. Cardiol. 2014;35:8:1337-43. doi:10.1007/s00246-014-0933-3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦЕЛЕСООБРАЗНОЙ НЕПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ТЕХНИКИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Шабаетв И. Ф., Данилович А. И., Зинец М. Г., Барбараш Л. С.

Цель. Сравнение госпитальных результатов двух стратегий целесообразной неполной реваскуляризации (ЦНРМ) ONCAB и MIDCAB передней нисходящей артерии (ПНА) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы. В исследование было включено 63 пациента, у которых была достигнута ЦНРМ (шунтирование ПНА) при многососудистом коронарном атеросклерозе. Все больные в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации распределены на 2 группы: 1. ONCAB (47,6%, n=30) и 2. MIDCAB (52,4%, n=33).

Результаты. В раннем послеоперационном периоде наблюдения среди неблагоприятных кардиоваскулярных событий в общей выборке больных был выявлен один нелетальный Q-образующий инфаркт миокарда в группе MIDCAB, сопровождающийся снижением фракции выброса левого желудочка с 65% до 38%. Группа больных ONCAB характеризовалась большим объемом интраоперационной кровопотери, частотой раневых и геморрагических осложнений, потребовавших в одном случае ремедиастинотомии, у каждого десятого — переливание эритроцитарной массы в раннем послеоперационном периоде.

В представленном исследовании выбранная хирургическая стратегия явилась единственной альтернативой медикаментозной терапии.

Заключение. В проведенном исследовании на госпитальном этапе были получены сопоставимые исходы ЦНРМ между ONCAB и MIDCAB, тем не менее, выполнение коронарного шунтирования с использованием технологии MIDCAB продемонстрировало ряд преимуществ, связанных с уменьшением риска геморрагических осложнений, раневых инфекций и уменьшением длительности госпитального периода.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):47–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-47-52>

Ключевые слова: неполная реваскуляризация миокарда, миниинвазивное коронарное шунтирование, MIDCAB, ONCAB, госпитальные результаты.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Казанцев А. Н. — м.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-2313-897X, Шабаетв И. Ф. — аспирант по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ORCID: 0000-0003-0101-2567, Данилович А. И. — ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ORCID: 0000-0002-9894-8224, Зинец М. Г. — сердечно-сосудистый хирург, н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-4761-4080, Барбараш Л. С. — академик РАН, д.м.н., профессор ORCID: 0000-0001-6981-9661.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

MIDCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце из боковой миниторакотомии, ONCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения, OPCAB — Off-pump coronary artery bypass, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, ВГА — внутренняя грудная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПНА — передняя нисходящая артерия, СН — стенокардия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЦНРМ — целесообразная неполная реваскуляризация миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 12.01.2018

Рецензия получена 15.01.2018

Принята к публикации 22.01.2018

THE RESULTS OF AN AIMED INCOMPLETE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION WITH LOW INVASIVE AND STANDARD TECHNICS OF CORONARY BYPASS

Tarasov R. S., Kazantsev A. N., Shabaev I. F., Danilovich A. I., Zinets M. G., Barbarash L. S.

Aim. Comparison of in-hospital results of two strategies on an aimed incomplete myocardial revascularization (AIMR) ONCAB and MIDCAB of left anterior descending artery (LAD) in multivessel coronary disease patients.

Material and methods. To the study, 63 patients included with achieved AIMR (LAD shunting) in multivessel disease. All patients, depending on the strategy of revascularization, were selected to 2 groups: 1. ONCAB (47,6%, n=30) and 2. MIDCAB (52,4%, n=33).

Results. In the early post-surgery period of follow-up, among the adverse cardiovascular events, in the general selection of patients, there was non-fatal Q-myocardial infarction in MIDCAB group, followed by a decline of the left ventricle ejection fraction from 65% to 38%. ONCAB group was characterized by higher volume intra-operational blood loss, rate of wound and hemorrhagic complications, that in one case led to remediastinotomy, and in every tenth patient — blood transfusion during the early period.

In our study, the chosen surgical strategy was the only alternative to medication therapy.

Conclusion. In the study, at in-hospital stage of management there were comparable outcomes of AIMR with either ONCAB and MIDCAB. Nevertheless, coronary bypass

with MIDCAB technology demonstrated a range of benefits related to decreased risk of hemorrhagic complications, wound infection and lower duration of hospitalization.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):47–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-47-52>

Key words: incomplete myocardial revascularization, low invasive coronary bypass, MIDCAB, ONCAB, hospital results.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Kazantsev A. N. ORCID: 0000-0003-2313-897X, Shabaev I. F. ORCID: 0000-0003-0101-2567, Danilovich A. I. ORCID: 0000-0002-9894-8224, Zinets M. G. ORCID: 0000-0002-4761-4080, Barbarash L. S. ORCID: 0000-0001-6981-9661.

Пациенты с выраженным диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий не всегда являются кандидатами для выполнения полной реваскуляризации миокарда, в связи с чем представляют сложность при выборе оптимальной стратегии лечения. Целесообразность неполной реваскуляризации миокарда (ЦНРМ) в этой когорте больных нередко является предметом дискуссии. В связи со сложностью морфологии коронарного поражения у такого рода пациентов, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) далеко не всегда может быть эффективно реализовано, поэтому зачастую речь идет о выборе того или иного способа коронарного шунтирования (КШ) [1-3]. В литературе практически нет данных исследований, касающихся объема целесообразной реваскуляризации миокарда и модификации КШ с применением малоинвазивных техник у пациентов с множественным коронарным атеросклерозом [1, 4].

Как правило, полная реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ONCAB) считается более эффективной, чем неполная, обеспечивая лучшее восстановление функции левого желудочка (ЛЖ) и высокую выживаемость в отдаленном периоде наблюдения [5]. Однако она может ассоциироваться с большей продолжительностью операции, увеличением периоперационных рисков, в том числе, обусловленных искусственным кровообращением. Поэтому для таких пациентов может быть оправданной так называемая ЦНРМ [6]. В недавнем крупном мета-анализе было выявлено, что последняя не оказывает неблагоприятного влияния на долгосрочную выживаемость у больных с множественным поражением коронарного русла [7]. Применение миниинвазивных технологий КШ (операции на работающем сердце из боковой миниторакотомии (MIDCAB) может иметь ряд преимуществ перед технологиями ONCAB в рамках ЦНРМ, однако убедительная доказательная база по этому вопросу пока не получена [1]. Между тем, по данным зарубежных авторов, MIDCAB является альтернативой стандартному КШ для больных пожилого возраста, пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и многососудистым коронарным поражением. Следует помнить, что неполная реваскуляризация миокарда при ONCAB может стать интраоперационным решением оперирующего хирурга в связи с недооценкой состояния дистального коронарного русла, технической невозможностью шунтирования, маленьким диаметром коронарной артерии, пограничным стенотическим поражением.

Целью настоящего исследования стало сравнение госпитальных результатов двух стратегий ЦНРМ ONCAB и MIDCAB передней нисходящей артерии (ПНА) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы

В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний за период с 2012-2016гг было выполнено более 3000 операций КШ. Из этой выборки в исследование было включено 63 пациента, у которых была достигнута ЦНРМ (шунтирование ПНА) при многососудистом коронарном атеросклерозе. Все больные в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации распределены на 2 группы: 1. ONCAB (47,6%, n=30) и 2. MIDCAB (52,4%, n=33). Конечные точки, включающие в себя смерть, не фатальный инфаркт миокарда (ИМ), не фатальное острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда, комбинированную конечную точку (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА + повторная реваскуляризация миокарда), а также геморрагические и раневые осложнения, фиксировались в госпитальном послеоперационном периоде, составившим для первой группы (ONCAB) — $19,3 \pm 12,7$ дней, для второй (MIDCAB) — $14,9 \pm 13,5$ дней.

Когорта пациентов оценивалась с использованием двух прогностических шкал EuroScore II (выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений) (<http://www.euroscore.org/calc>) и SYNTAX Score (выраженность коронарного атеросклероза) (<http://www.rnoik.ru/files/syntax>), рассчитанных с использованием соответствующих интерактивных калькуляторов. Выбор стратегии хирургического лечения осуществлялся мультидисциплинарной командой на основе комплекса клинко-инструментальных данных, выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, риска хирургического вмешательства по шкале EuroScore II, существующих рекомендаций и внутренних протоколов. В состав команды входил сердечно-сосудистый хирург, специалист по рентгеноэндоваскулярному лечению, кардиолог, анестезиолог-реаниматолог.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартом Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Краскела-Уолеса и Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатели	ONCAB (n=30)		MIDCAB (n=33)		p*
	n	%	n	%	
Возраст	59,06±6,2	-	61,9±5,4	-	0,5
Мужской пол	26	87	27	81	0,1
Индекс массы тела	28,1±2,4	-	26,7±3,1	-	0,5
Ожирение	4	13	3	9	0,1
Безболевого ишемия миокарда	4	13	5	15,1	0,2
СН 1-2 ФК	17	57	20	60	0,1
СН 3-4 ФК	7	23,3	7	21,2	0,3
Прогрессирующая стенокардия	2	6,6	1	3	0,6
ПИКС	25	83,3	24	73	0,1
СД	8	27	7	21,2	0,3
ХПН	8	27	10	30,3	0,1
МФА с поражением трех артериальных бассейнов (гемодинамически значимые стенозы)	11	37	13	40	0,8
ФВ ЛЖ		61±7,2		60,4±5,9	0,5
ФВ ЛЖ менее 55%	6	20	4	12,1	0,3
EuroScore II	1,4±0,85		1,25±0,44		0,1
ЧКВ в прошлом	7	23,3	0	0	-
КЭЭ в прошлом	1	3,3	2	6	0,06
ОНМК/ТИА в прошлом	4	13,3	2	6	0,08
Двухсторонние стенозы ВСА	11	37	14	42,4	0,05
Гемодинамически значимый стеноз ВСА	3	10	1	3	0,1

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ВСА — внутренняя сонная артерия, СН — стенокардия напряжения, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МФА — мультифокальный атеросклероз с поражением трех артериальных бассейнов, ONCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения, MIDCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце из боковой миниторакотомии.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатели	ONCAB (n=30)		MIDCAB (n=33)		p*
	n	%	n	%	
СтЛКА+однососудистое поражение КА	2	6,7	5	15,1	0,055
Двухсосудистое поражение КА	18	60	18	54	0,9
Трёхсосудистое поражение КА	10	33,3	10	30	0,1
SYNTAX Score	20±2,3		19,5±4,1		0,131

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия.

Сокращения: КА — коронарная артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ONCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения, MIDCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце из боковой миниторакотомии.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Подавляющее большинство больных относилось к мужскому полу, ожирением страдал каждый десятый, четверть больных имела стенокардию 3-4 функционального класса, более половины всех исследуемых перенесли постинфарктный кардиосклероз, у трети пациентов диагностирован сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность. Обращает на себя внима-

ние значительное число пациентов с мультифокальным атеросклерозом в исследуемой выборке, в том числе с гемодинамически значимым поражением трех артериальных бассейнов (табл. 1).

По данным коронарографии, значимых различий между группами получено не было. У подавляющего большинства пациентов имело место двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий, тогда как у определенного числа пациентов встречалось гемодинамически значимое поражение ствола левой

Таблица 3

Периоперационные характеристики пациентов

Показатели	ONCAB (n=30)		MIDCAB (n=33)		p*
	n	%	n	%	
Причина неполной реваскуляризации					
Неудовлетворительное состояние дистального русла	7	23,3	5	15	0,1
Техническая невозможность шунтирования	2	7	3	10	0,4
Маленький диаметр коронарной артерии	18	60	10	30	0,054
Пограничное поражение коронарной артерии	3	10	5	15	0,781
Запланированное ЧКВ вторым этапом	0	0	10	30	-
Интраоперационные характеристики					
Время пережатия аорты, минут	28,7		-		-
Конверсия MID CAB в OPCAB	-	-	4	12	-

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия.

Сокращения: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ONCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения, MIDCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце из боковой миниторакотомии.

Таблица 4

Неблагоприятные события в госпитальном периоде наблюдения в зависимости от стратегии реваскуляризации

Показатели	ONCAB (n=30)		MIDCAB (n=33)		p**
	n	%	n	%	
Время госпитализации после операции, суток	19,3±12,7		14,9±13,5		0,04
Смерть	0	0	0	0	-
Инфаркт миокарда	0	0	1	3	-
ОНМК/ТИА	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	0	0	1	3	-
Кровотечения, связанные с КШ и потребовавшие ремедиастинотомии	1	3,3	0	0	-
Кровотечения 3А балла и более по шкале BARC	3	10	3	9	0,4
Кровопотеря, мл	436,5±171,3		278,3±189,2		0,0008
Раневые осложнения	11	37	3	9	0,002
Не летальное нарушение ритма	1	3,3	1	3	0,09

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия, ** — смерть + ИМ + ОНМК/ТИА.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КШ — коронарное шунтирование, ONCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения, MIDCAB — коронарное шунтирование передней нисходящей артерии на работающем сердце из боковой миниторакотомии.

коронарной артерии (СтЛКА). Группы были сопоставимы по тяжести коронарного атеросклероза, рассчитанной по шкале SYNTAX Score, которая не превышала 20 (табл. 2).

В группе ONCAB в половине случаев причиной выполнения ЦНРМ стал маленький диаметр коронарной артерии, у четверти больных — неудовлетворительное состояние дистального русла. В группе MIDCAB наиболее распространенной причиной ЦНРМ было запланированное ЧКВ вторым этапом и маленький диаметр коронарной артерии. Число конверсий MIDCAB в коронарное шунтирование из стернотомного доступа на работающем сердце (OPCAB) в исследуемой выборке наблюдалось у каждого десятого (табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде наблюдения среди неблагоприятных кардиоваскулярных событий в общей выборке больных был выявлен один

нелетальный Q-образующий ИМ в группе MIDCAB, сопровождающийся снижением ФВ ЛЖ с 65% до 38%. Пациенту была выполнена коронарошунтография, на которой выявлена дисфункция маммарокоронарного шунта к ПНА. Выполнено ЧКВ со стентированием нативной ПНА, на фоне чего была получена положительная динамика. Данное осложнение связано с техническими погрешностями формирования дистального анастомоза на этапе освоения техники операции MIDCAB (табл. 4).

Группа больных ONCAB характеризовалась большим объемом интраоперационной кровопотери, частотой раневых и геморрагических осложнений, потребовавших в одном случае ремедиастинотомии, у каждого десятого — переливания эритроцитарной массы в раннем послеоперационном периоде. Это оказало влияние на увеличение времени госпитализации пациентов этой группы (табл. 4). В структуре

раневых осложнений чаще всего выявлялось серозное отделяемое в нижней трети шва и некроз кожи, купированные консервативно. В группе ONCAB в одном случае в послеоперационном периоде по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлено объемное образование переднего средостения, верифицированное как абсцесс, в связи с чем была выполнена ремедиастинотомия и ревизия переднего средостения. При ревизии объемное образование не обнаружено. Бактериологический контроль раневого содержимого — микрофлора не выявлена. В последующем послеоперационный период протекал без осложнений. В семи случаях был выявлен кожно-подкожный диастаз, потребовавший наложения вторичных швов. У одного больного получен тотальный диастаз торакотомной раны, потребовавший вторичной хирургической обработки и кожно-мышечной торакопластики. Данные события значимо удлин timer операционный период, в результате чего общее число дней госпитализации группы OPCAB превысило аналогичный показатель в группе MIDCAB.

Обсуждение

Несмотря на небольшой объем исследуемой выборки, результаты проведенного исследования позволяют получить дополнительные знания о реализации той или иной стратегии реваскуляризации для недостаточно изученной когорты пациентов, занимающих промежуточную позицию между активной хирургической тактикой и консервативным лечением. Нередко эти больные не являются оптимальными кандидатами для ONCAB в силу отягощенного коморбидного фона, пожилого возраста, сложной коронарной анатомии, т.к. хирургический риск может перевесить реальную пользу от операции. MIDCAB всё чаще демонстрирует свою эффективность, в ряде наблюдений превосходя OPCAB и ONCAB [1, 8]. Даже с учетом того, что частым исходом лечения для этой когорты больных является ЦНРМ, она считается приемлемой с точки зрения баланса между клиническим состоянием, функцией ЛЖ, коморбидным фоном и сокращением времени оперативного вмешательства, отсутствием пережатия аорты, низкой травматичностью. Поэтому сочетание ЦНРМ и миниинвазивной техники в этом контексте несёт дополнительные преимущества, обеспечивая не только удовлетворительный результат, но и уменьшение числа дней госпитализации и реабилитации после оперативного вмешательства, уменьшение объема кровопотери и число раневых осложнений.

В настоящее время существует дефицит исследований, сравнивающих ЦНРМ и консервативную тактику лечения для больных с множественным поражением коронарного русла. В представленном исследовании выбранная хирургическая стратегия явилась

единственной альтернативой медикаментозной терапии. Всем исследуемым больным выполнялся анастомоз между внутренней грудной артерией (ВГА) и ПНА. В связи с отсутствием неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде наблюдения, связанных с неполной реваскуляризацией миокарда, можно предположить, что единственный анастомоз между ВГА и ПНА способен обеспечить адекватную перфузию в наибольшей части миокарда, защищая сердце от неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, аритмии, которые, по данным литературы, являются основной причиной смерти больных с избранной консервативной медикаментозной терапией [1, 4]. Тем не менее, для окончательного определения места ЦНРМ с использованием стратегий миниинвазивного и стандартного КШ, требуется изучение отдаленных исходов.

Многолетний опыт, накопленный в области коронарной хирургии, позволяет использовать широкий арсенал инвазивных стратегий для лечения ишемической болезни сердца. Но, несмотря на это, с момента введения OPCAB и MIDCAB ведутся непрерывные споры по поводу их превосходства над ONCAB. По данным Chowdhury, MIDCAB сопровождается благоприятными исходами у больных с комплексом таких факторов риска, как пожилой возраст, женский пол, дисфункция ЛЖ, ранее перенесенное ОНМК, стернотомия [9]. Тем не менее, ряд экспертов выступает против MIDCAB, настаивая, что техническая сложность препятствует полной реваскуляризации миокарда, предрасполагая трансплантаты к преждевременной окклюзии, вызывая большую частоту цереброваскулярных событий и неблагоприятный прогноз выживаемости в отдаленном периоде наблюдения [10]. Краеугольным камнем данного вопроса остается и число конверсии MIDCAB в полноценный стернотомный доступ, колеблющееся в диапазоне от 1,1% до 22%. Данный шаг оправдан при повреждении внутренней грудной артерии во время ее выделения, анатомических сложностях (глубокое залегание, дистанционность расположения ПНА), кровотечении, нестабильной гемодинамике [11]. В представленной выборке число конверсий достигло 12% (n=4), что соответствует усредненным данным литературы. Благодаря накоплению опыта и мультидисциплинарному подходу, в большинстве случаев удается на предоперационном этапе по данным коронарографии определить анатомические особенности ПНА, ее извитость, кальциноз, глубинное расположение в миокарде, что позволяет предугадать возможный исход и успешность хирургической стратегии.

Ограничением данного исследования является небольшой объем общей выборки пациентов, что связано с особенностями больных, находящихся на границе хирургической индикации: по-прежнему трудно найти пациента с ишемической болезнью серд-

ца, имеющего противопоказания для ЧКВ и сопутствующие заболевания, которые не позволяют выполнить полную реваскуляризацию миокарда. Помимо всего прочего, какая-либо рандомизация на MIDCAB, ONCAB и медикаментозную терапию является этически неприемлемой, поскольку решение пациента — ключевой момент в выборе тактики лечения, и оно не может быть проигнорировано. Кроме того, целый комплекс технических нюансов, принимающихся во внимание при планировании MIDCAB не позволяет рутинно применять эту технологию в общей выборке пациентов.

Заключение

Пациенты с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и МФА ассоциируются с высоким риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий и нуждаются в оптимальных стратегиях лечения, включающих и такую как ЦНPM в рамках ONCAB и MIDCAB, что крайне актуально в когорте симптомных пациентов, не подходящих для ЧКВ. Нередко хирургический риск, присущий стандартной операции КШ из стернотомного доступа с искусственным кровообращением,

превосходит потенциальную пользу реваскуляризации, что может быть поводом к отказу в операции. MIDCAB в результате малой инвазивности, отсутствия кардиоплегического ареста и манипуляций на восходящей аорте, сопряжен с меньшим риском раневых и геморрагических осложнений, которые сопровождают стандартное КШ. В проведенном исследовании на госпитальном этапе были получены сопоставимые исходы ЦНPM между ONCAB и MIDCAB, тем не менее, выполнение КШ с использованием технологии MIDCAB продемонстрировало ряд преимуществ, связанных с уменьшением риска геморрагических осложнений, раневых инфекций и уменьшением длительности госпитального периода. Для получения окончательных ответов о месте каждой из представленных технологий ЦНPM в лечении больных с многососудистым поражением коронарного русла необходимо дальнейшее исследование в этой области коронарной хирургии в рамках многоцентровых исследований.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Prestipino F, Spadaccio C, Nenna A, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting versus optimal medical therapy alone: effectiveness of incomplete revascularization in high risk patients. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(1):23-30. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.008.
2. Ganyukov VI, Tarasov RS, Shilov AA, et al. Mini-invasive hybrid myocardial revascularization in multivessel lesions of the coronary bed. The current state of the matter. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2016;4(2):46-50. (In Russ.) Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Шиллов А. А. и др. Мини-инвазивная гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;4(2):46-50. doi:10.17802/2306-1278-2016-2-46-50.
3. Tarasov RS, Ivanov SV, Kazantsev AN, et al. The hospital results of various strategies for the surgical treatment of patients with combined lesion of the coronary bed and internal carotid arteries. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2016;4(5):15-24. (In Russ.) Тарасов Р. С., Иванов С. В., Казанцев А. Н. и др. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2016; 4(5):15-24. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-15-24.
4. Melby SJ, Saint LL, Balsara K, et al. Complete Coronary Revascularization Improves Survival in Octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):505-11. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.065.
5. Sandoval Y, Brilakis ES, Canoniero M, et al. Complete versus incomplete coronary revascularization of patients with multivessel coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17:366.
6. Dauerman HL. Reasonable incomplete revascularization. *Circulation*. 2011;123:2337-40.
7. Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y. A meta-analysis of adjusted risk estimates for survival from observational studies of complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(5):679-82. doi:10.1093/icvts/ivu012.
8. Plomondon ME, Cleveland JC, Ludwig ST, et al. Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:114-9.
9. Chowdhury R, White D, Kilgo P. Risk factors for conversion to cardiopulmonary bypass during off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1936-41.
10. Lim J, Lee WY, Ra YJ. Analysis of Risk Factors for Conversion from Off-Pump to On-Pump Coronary Artery Bypass Graft. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;50(1):14-21. doi:10.5090/kjtc.2017.50.1.14.
11. Hovakimyan A, Manukyan V, Ghazaryan S. Predictors of emergency conversion to on-pump during off-pump coronary surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16:226-30.

РОЛЬ ГЕНА *NOTCH1* В ФОРМИРОВАНИИ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ

Иртюга О. Б.¹, Фрейлихман О. А.¹, Кривоносов Д. С.¹, Малашичева А. Б.^{1,2}, Тарновская С. И.^{1,3}, Успенский В. Е.¹, Гордеев М. Л.¹, Ротарь О. П.¹, Костарева А. А.¹, Моисеева О. М.¹

Цель. Оценить вклад генетической составляющей в развитии аневризмы грудного отдела аорты у пациентов с трикуспидальным (ТАК) и бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) на основании анализа и поиска мутаций в гене *NOTCH1*.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с дилатацией грудного отдела аорты более 40 мм и 200 пациентов без патологии аорты, составившие группу сравнения. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid 7 (GE, США) по стандартному протоколу. Для молекулярно-генетического исследования мы применили стратегию целевого скрининга мутаций, включая анализ 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, выполненного путем прямого секвенирования.

Результаты. Пациенты с БАК были моложе, чем пациенты без ВПС. Артериальная гипертензия верифицирована только у каждого второго пациента с БАК. Кроме того, максимальные цифры артериального давления (АД) были значимо ниже у пациентов с врожденным пороком сердца (ВПС) ($p < 0,02$). В результате генетического анализа в исследуемой группе у 9 пациентов с ВПС и 2 пациентов с ТАК выявлено 10 вариантов аминокислотных замен в 6 из 10 анализируемых экзонах, из них 5 замен — синонимичные и мутация S2449R выявлена впервые. Мутации P1227S, E1305K, R1279H и D1267N найдены в сайте связывания белка Notch1 с DLL4, три из них являются высоко патогенными, что могло повлиять на белок-белковые взаимодействия Notch1 с DLL4 и привело к формированию аневризмы.

Заключение. Мутации P1227S D1267, E1305K в гене *NOTCH1*, являясь высоко патогенными, могут приводить к изменению функций белка, вызывая нарушения Notch сигналинга, более характерного для больных с БАК.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-53-59>

Ключевые слова: аневризма грудного отдела аорты, бicuspidальный аортальный клапан, Notch1, DLL4.

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 17-04-01318).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О. Б.* — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Фрейлихман О. А. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной кардиологии, ORCID: 0000-0002-2850-728X, Кривоносов Д. С. — к.м.н., н.с. НИЛ неврологии и нейрореабилитации, ORCID: 0000-0001-7541-0360, Малашичева А. Б. — к.б.н., зав. НИЛ молекулярной кардиологии, доцент кафедры эмбриологии биологического факультета, ORCID: 0000-0002-0820-2913, Тарновская С. И. — к.б.н., н.с. лаборатории биоинформатики центра RASA, м.н.с. группы клеточной биологии, ORCID: 0000-0002-6777-0785, Успенский В. Е. — к.м.н., с.н.с. НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-7929-0594, Гордеев М. Л. — профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8199-0313, Ротарь О. П. — д.м.н., зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7917-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olgir@yandex.ru

АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ВПС — врожденный порок сердца, ТАК — трикуспидальный аортальный клапан.

Рукопись получена 02.07.2017

Рецензия получена 05.09.2017

Принята к публикации 04.11.2017

ROLE OF THE *NOTCH1* GENE IN FORMATION OF AORTIC ANEURYSM

Irtuga O. V.¹, Freilichman O. A.¹, Krivonov D. S.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}, Tarnovskaya S. I.^{1,3}, Uspenskiy V. E.¹, Gordeev M. L.¹, Rotar O. P.¹, Kostareva A. A.¹, Moiseeva O. M.¹

Aim. To evaluate the impact of genetics in development of thoracic aneurysm in patients with tricuspid valve (TAV) and bicuspid aortic valve (BAV) based on the analysis and search for mutations in *NOTCH1*.

Material and methods. In the study, 60 patients included with the dilation of thoracic aorta more than 40 mm and 200 patients with no aortic pathology, included in the comparison group. All patients underwent echocardiographic assessment on Vivid 7 (GE, USA) equipment, by standard protocol. For molecular genetics we utilized the strategy of targeted mutation screening, including the analysis of 10 of 34 exons of the gene *NOTCH1*, performed with the direct sequencing.

Results. Patients with BAV were younger than those with no inborn defect. Arterial hypertension was verified only in every second BAV patient. Also, maximal rates of blood pressure were significantly lower in patients with inborn defects ($p < 0,02$). As a result of genetic analysis in the studied group, in 9 patients with inborn defect and 2 patients with TAV there were 10 variants found of aminoacid replacement in 6 among 10 analyzed exons, of those 5 replacements — synonimic, and the mutation S2449R was found first time. Mutations P1227S, E1305K, R1279H and D1267N were found at the site of Notch1 protein binding with DLL4, of those 3 are highly pathogenic, that could influence the protein-protein interactions Notch1 with DLL4 leading to formation on aneurysm.

Conclusion. Mutations P1227S D1267, E1305K in the gene *NOTCH1*, being highly pathogenic, may lead to the changes of protein functioning via Notch signalling disorder, that is more characteristic for BAV patients.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):53–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-53-59>

Key words: thoracic aorta aneurysm, bicuspid aortic valve, Notch1, DLL4.

Conflicts of Interest: financial support from the Russian Foundation of Fundamental Research (project 17-04-01318).

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg; ³Saint-Petersburg Polytechnic University of the Peter the Great, Saint-Petersburg, Russia.

Irtuga O. V. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Freilichman O. A. ORCID: 0000-0002-2850-728X, Krivonov D. S. ORCID: 0000-0001-7541-0360, Malashicheva A. B. ORCID: 0000-0002-0820-2913, Tarnovskaya S. I. ORCID: 0000-0002-6777-0785, Uspenskiy V. E. ORCID: 0000-0002-7929-0594, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0002-8199-0313, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7917-3847.

В настоящее время вклад генетических факторов в формирование аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) доказан. Известно, что некоторые варианты гена *NOTCH1* способны приводить к дефектам развития с вовлечением различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой. Роль данного гена в развитии патологии выходного тракта левого желудочка впервые продемонстрирована в 2005г Garg V, et al. у пациентов с ВПС: бикуспидальным аортальным клапаном (БАК) и кальцинозом аортального клапана (АК) [1]. Уже на тот момент обращал на себя внимание факт, что у большинства пациентов, не имеющих БАК или кальциноза АК, диагностировалось расширение аорты, что предполагало наличие общих патогенетических механизмов развития [2].

Вместе с тем, роль Notch сигналинга в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с трикуспидальным аортальным клапаном до сих пор остается дискуссионной. Кроме того, в работе Koenig SN, et al. на модели экспериментальных животных показано, что не во всех случаях у мышей с БАК формирование аневризмы аорты происходит с участием

Notch сигналинга [3]. На основании анализа и поиска мутаций в гене *NOTCH1* в рамках настоящей работы мы попытались оценить вклад генетической составляющей в развитие аневризмы аорты у пациентов с БАК и трикуспидальным АК (ТАК).

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», и письменное информированное согласие получено от всех пациентов. В период с 2010 по 2011гг в исследование включено 60 пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты.

Все пациенты с дилатацией аорты разделены на 2 группы: пациенты с ВПС, БАК и пациенты с ТАК. Клинико-демографическая характеристика групп приведена в таблице 1. Критерием включения было расширение аорты в восходящем отделе или в области синусов Вальсальвы более 40мм, верифицированное по данным трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) по стандартному протоколу, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Основная группа* (n=60)	БАК (n=42)	ТАК (n=18)	Контроль (n=200)	P — * vs контроль	P — ТАК vs БАК
Средний возраст, лет. Ме (Q1-Q3)	56 (50;61,5)	53 (49;59)	60 (56;67)	46,7±0,6	<0,01	0,01
Мужчины, n (%)	45 (75)	35 (83)	10 (56)	98 (49)	0,5	0,02
Индекс массы тела, кг/м ² Ме (Q1-Q3)	27 (25;29)	27 (24;28)	29 (26;31)	29,1±0,3	<0,01	0,09
Артериальная гипертензия, n (%)	42 (70)	26 (62)	16 (89)	60 (30)	<0,01	0,02
САД макс, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	160 (130;180)	150 (130;180)	170 (160;180)	-	-	0,03
ДАД макс, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	90 (80;100)	88 (80;100)	100 (90;100)	-	-	0,02
Офисные цифры САД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	127 (120;140)	120 (110;140)	130 (120;140)	141±1,3	<0,01	0,09
Офисные цифры ДАД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	80 (70;80)	80 (70;80)	80 (70;80)	92±0,9	<0,01	0,40
Аортальный стеноз, n (%)	41 (68)	30 (71)	11 (61)	-	-	0,4
Сахарный диабет, n (%)	5 (8)	3 (7)	2 (11)	3 (1,5)	0,3	0,6
ХОБЛ, n (%)	9 (15)	6 (14)	3 (17)	10 (10)	0,6	0,8
Курение, n (%)	15 (25)	11 (26)	4 (22)	102 (51)	<0,01	0,1
ОХС, ммоль/л, M±m	5,0±0,15	5,1±0,2	4,7±0,3	5,8±0,1	<0,01	0,12
ХС-ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,40±0,14	1,4±0,2	1,32±0,2	1,40±0,3	0,71	0,52
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,08±0,19	3,2±0,2	2,88±0,4	3,66±0,08	0,02	0,42
ТГ, ммоль/л, M±m	1,70±0,24	1,7±0,3	1,8±0,3	1,67±0,1	0,86	0,86
Медикаментозная терапия, n (%)	37 (62)	26 (62)	11 (61)	47 (24%)	<0,01	0,94
иАПФ/АРА, n (%)	23 (38)	17 (40)	6 (33)	47 (24)	0,02	0,61
Бета-адреноблокаторы, n (%)	37 (62)	25 (60)	12 (67)	0	-	0,60
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	3 (5%)	2 (5)	1 (6)	0	-	0,95
Статины, n (%)	21 (35)	15 (36)	6 (33)	0	-	0,9

Примечание: * — относится к основной группе.

Сокращения: АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерол, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Ме — медиана, Q1 — квартиль 1, Q3 — квартиль 3.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели пациентов

Параметр	Подгруппа БАК Me (Q1-Q3)	Подгруппа ТАК Me (Q1-Q3)	p
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	40 (35;42)	40 (36;40)	0,8
Диаметр на уровне восходящего отдела аорты, мм	46 (41;53)	47 (42;52)	0,8
АО индекс, (АО макс/ППТ)	24 (22;27)	24 (22;29)	0,9
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	74 (62;96)	79 (22;101)	0,9
ФВ _{Симпсон} , %	63 (54;69)	62 (58;65)	0,9
ИММЛЖ, г/м ²	157 (128;196)	163 (116;189)	0,7
ОТС, мм	0,45 (0,38;0,54)	0,49 (0,44;0,60)	0,2

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, Me — медиана, Q1 — 25 перцентиль, Q3 — 75 перцентиль.

Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование. В контрольную группу для генетического исследования вошли 200 человек, участников клинического исследования NICA, не имеющих структурных внутрисердечных аномалий по данным эхокардиографического исследования, в том числе дилатации аорты [4].

Мы применили стратегию целевого скрининга мутаций, обследовав 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, ранее выявленных у пациентов с ВПС аневризмой аорты и аортальным стенозом [1, 5].

Геномная ДНК выделена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene DNA purification Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany). Амплификация экзонов 10, 11, 12, 13, 20, 23, 24, 29, 30 и 34 проводилась с использованием праймеров, которые были выбраны на основе ранее опубликованных отчетов о причастности гена *NOTCH1* к развитию ВПС, в том числе БАК, аневризмы аорты, аортального стеноза [5, 6].

Скрининг мутаций в исследуемой и контрольной группах проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix (Applied Biosystems). Полученные последовательности проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения BioEdit и Geneious. Для сравнительного анализа ДНК использовали эталонные последовательности *NOTCH1* из соответствующей базы данных секвенированных геномов (GeneBank Accession Количество NM_017617.3 из NCBI). Оценка патогенности несинонимических однонуклеотидных вариантов в человеческом гене *NOTCH1* выполнена с использованием базы данных dbNSFP. Для аннотации мы использовали параметр MetaSVM_pred, основанный на расчетах 10 отдельных методов: SIFT, PolyPhen-2 HDIV, PolyPhen-2 HVAR, GERP++, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, LRT, SiPhy и PhyloP.

Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows v. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Данные, не соответствующие нормальному закону распределения, представляли в виде медианы Me и интерквартильного размаха (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1-Q3). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применены непараметрические критерии: медианный и Краскела-Уоллиса. Для выявления различий между подгруппами по одиночным показателям использовались разные варианты дисперсионного анализа: параметрические (ANOVA) и непараметрические (U-тест по методу Манна и Уитни, H-тест по Краскелу и Уоллису).

Результаты

Пациенты с дилатацией аорты значительно старше, с более низкими индексом массы тела, офисным артериальным давлением (АД), общим холестерином и холестерином липопротеидов низкой плотности. Вероятно, это связано с тем, что в исследование NICA включались пациенты с метаболическим синдромом, без адекватной гипотензивной и гиполипидемической терапии (табл. 1). Пациенты с БАК моложе пациентов с ТАК. Артериальная гипертензия верифицирована только у каждого второго пациента с БАК, поэтому максимальные цифры АД были значительно ниже у пациентов с ВПС (табл. 1). При этом данные эхокардиографического исследования у пациентов с расширением восходящего отдела аорты в двух группах не различались (табл. 2).

Таблица 3

Характеристика нуклеотидных замен в кодирующих последовательностях гена *NOTCH1* в группе пациентов

Позиция нуклеотидной замены в последовательности ДНК гена <i>NOTCH1</i> (NG_007458.1)	Позиция нуклеотидной замены в гене <i>NOTCH1</i> с учетом экзон-интронной структуры	Наличие описаний нуклеотидной замены в опубликованных исследованиях	Позиция аминокислотной замены в белке NP_060087.3	Классификация нуклеотидных замен по NCBI RS	Классификация нуклеотидных замен по ExAC allele frequency (Nature doi: 10.1038/nature19057)	Контроль (n=100)	Пациенты
C/T g.34787	Экзон 10	-	Y550Y	rs371634784	0,0006171	0/200	1/60
G/A g.34802	Экзон 10	-	T555T	rs148331061	0,01737	1/200	1/60
G/A g.36150	Экзон 13	McBride et al., 2008	E694K	rs79782048	0,0009074	0/200	1/60
G/A g.36119	Экзон 13	-	A683A	rs61751553	0,001726	1/200	1/60
G/A g.42428	Экзон 20	-	S1066S	rs199892488	0,0004402	0/200	1/60
C/T g.43849	Экзон 23	-	P1227S	rs777652834	-	0/200	1/60
G/A g.44006	Экзон 23	McBride et al., 2008	R1279H	rs61751543	0,02893	5/200	2/60
G/A g.43969	Экзон 23	Irtyuga et al., 2017	D1267N	новая	-	0/200	2/60
G/A g.44159	Экзон 24	Irtyuga et al., 2017	E1305K	rs775602958	0,00000831	0/200	1/60
C/A g.54395	Экзон 34	-	S2449R	новая	-	0/200	4/60
G/A g.53696	Экзон 34	Irtyuga et al., 2017	P2097P	rs3812596	0,01103	0/200	1/60

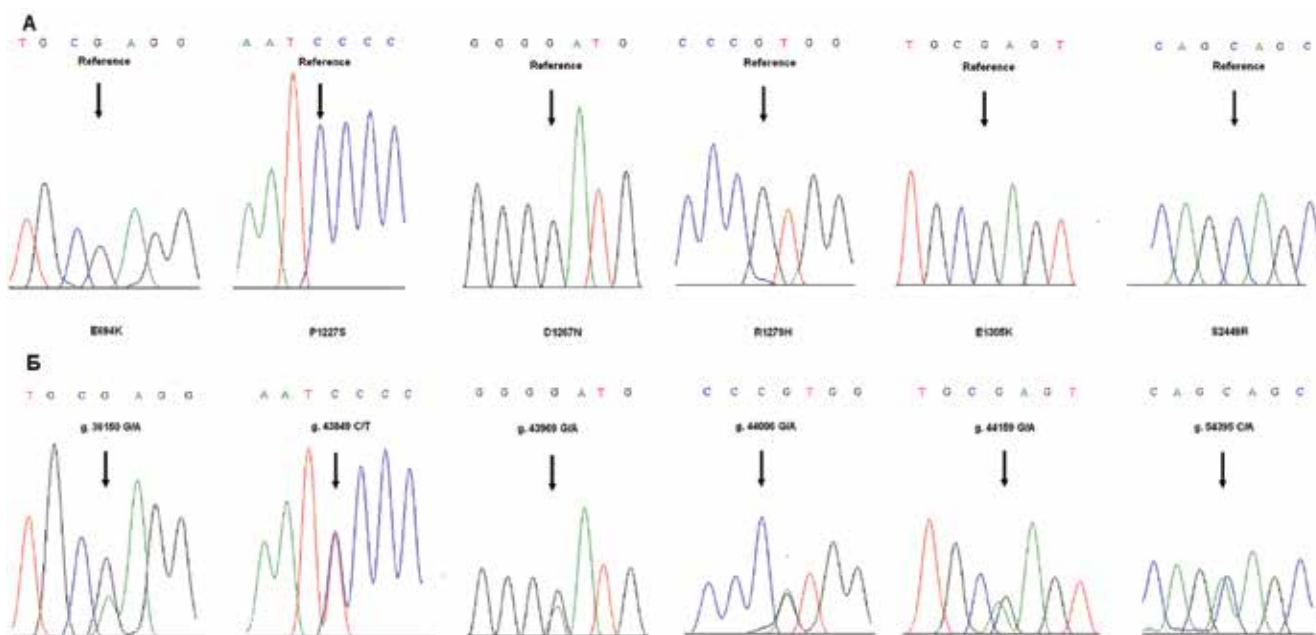


Рис. 1. Локализация миссенс-мутаций в гене *NOTCH1*. Референсные последовательности.

В результате генетического анализа в исследуемой группе у 11 пациентов выявлено 10 вариантов аминокислотных замен в 6 из 10 анализируемых экзонов, из них 5 замен — синонимичные (табл. 3). Из всех миссенс вариантов в контрольной группе диагностировался только один ранее неоднократно описанный вариант R1279H. Этот вариант встречался у одного пациента с аневризмой аорты и у одного пациента с дилатацией, причем у обоих пациентов помимо патологии аорты диагностирован тяжелый аортальный стеноз. Все остальные несинонимичные замены регистрировались только в анализируемой группе

пациентов. Помимо вышеупомянутого варианта в контрольной группе встречались синонимичные T555T и A683A. Напротив, в основной группе впервые выявлена мутация S2449R. Хроматограммы последовательностей ДНК в норме и при некоторых заменах гена *NOTCH1*, выявленных в настоящем исследовании, представлены на рисунке 1.

Клинические данные пациентов с миссенс вариантами в гене *NOTCH1* приведены в таблице 4, из которой следует, что у всех мужчин с миссенс-мутациями подтверждено наличие БАК, в то время как у двух женщин из 11 человек с миссенс-вариан-

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с миссенс-вариантами в гене *NOTCH1*

Номер пациента	Пол	Возраст	БАК (да/нет)	АС да/нет (макс. градиент на АК, мм рт.ст.)	Максимальный диаметр аорты, мм	Мутация
1	м	49	да	нет	56	E694K
2	м	70	да	Да (109)	55	P1227S
3	м	68	да	Да (45)	55	R1279H
4	ж	56	да	Да (64)	41	R1279H
5	м	41	да	нет	58	S2449R
6	м	53	да	нет	48	S2449R
7	м	59	да	нет	54	S2449R
8	ж	74	нет	Да (100)	67	S2449R
9	м	66	да	Да (103)	41	D1267N
10	ж	62	нет	Да (62)	40	D1267N
11	м	52	да	Да (67)	40	E1305K

Примечание: ж — женщина, м — мужчина.

Таблица 5

Аннотация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1*

Мутация	SIFT ⁹	Polyphen2 ⁷	LRT ¹	Mutation Taster ¹¹	Mutation Assessor ¹⁰	FATHMM ¹²	PROVEAN ²	CADD ⁶ (>15)	GERP++ ⁴ (>4,4)	PhyloP ³ (>1,6)	SiPhy ⁵ (>12,17)	dbNSFP ⁸
R1279H	T	T	D	D	N	T	T	23,5	4,03	0,85	13,63	T
E694K	T	T	T	T	N	D	T	11	2,59	0,06	6,36	T
P1227S	D	D	D	D	N	D	D	24,1	5,23	0,9	17,8	D
S2449R	T	T	T	D	L	D	T	8,6	2,31	0,13	10,96	T
E1305K	D	T	D	D	M	D	D	29,0	4,64	0,84	16,49	D
D1267N	D	D	D	D	L	T	D	28,5	5,23	0,85	17,78	T

Примечание: D — повреждающий, H — высокий, L — низкий, M — средний, N — нейтральный, T — толерантный.

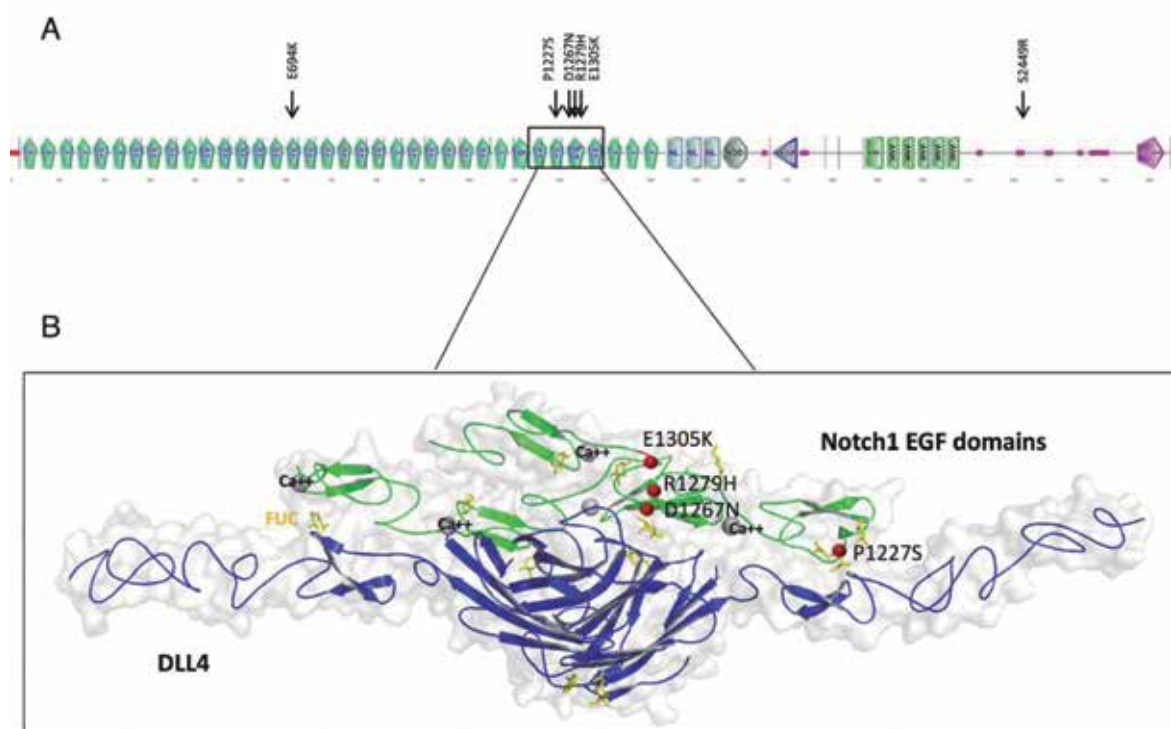


Рис. 2 (А, Б). А. Схема организации доменов в белке человека Notch1. Б. Трехмерная структура EGF домена внеклеточного участка белка Notch, связанного с белком DLL4.

Сокращения: EGF — домен эпидермального фактора роста, ANK — анкириновый домен, NL, NOD и NODP — домены, найденные в белке Notch.

тами врожденная аномалия клапана, в том числе по результатам гистологического исследования, выявлена не была. Аннотация миссенс-вариантов в гене *NOTCH1* продемонстрировала, что мутации P1227S, E1305K, D1267N являются высоко патогенными и могут приводить к изменению функций белка. Мутации S2449R, R1279H и E694K являются непатогенными. Однако, некоторые методы предсказывают их отрицательный эффект (табл. 5). Замены P1227S и R1279H находятся в высоко консервативных сайтах, их значения в GERP++ и SiPhy выше порогового значения (табл. 5). Мутации E694K, P1227S, R1279H, E1305K и D1267N находятся во внеклеточных кальций-связывающих доменах белка Notch1. В базе данных Protein Data Bank мы нашли трехмерную структуру этого участка, связанного с белком-лигандом Delta-like 4 (DLL4), PDB ID 4XLW (рис. 2).

Обсуждение

Аневризма грудного отдела аорты — гетерогенное, с точки зрения генетики заболевание. К возможным механизмам формирования аневризмы аорты относятся мутации, приводящие к запуску патологических сигналов, одним из которых является Notch сигналинг, который вносит существенный вклад в формирование этого порока развития.

Прорывом в изучении сигнального пути Notch стало секвенирование Notch локуса [8]. В дальнейшем при анализе молекулярных механизмов, вовлеченных в запуск Notch сигналинга, установлена связь между его нарушениями и развитием ряда заболеваний человека. Ранее опубликованные исследования уже продемонстрировали роль Notch сигналинга в морфогенезе сердца, в формировании атриовентрикулярного канала, клапанов сердца, выносящего тракта левого желудочка и коронарных сосудов [9, 10]. В частности, в наших исследованиях показано, что у пациентов с БАК и аневризмой аорты возникают нарушения Notch сигналинга [11]. Запуск каскада Notch происходит по юстакринному механизму, т.е. передача сигнала осуществляется только при непосредственном физическом контакте двух клеток, одна из которых несет лиганд, а другая — соответствующий рецептор. Рецепторы Notch представляют собой трансмембранные белки I типа [12] и представлены 4 паралогами (Notch1-4). У пациентов с аневризмой аорты и БАК уже выявлялись различные мутации в гене *NOTCH1* [1,5]. Именно поэтому ген *NOTCH1* выбран для поиска причинных мутаций в настоящей работе.

В результате проведенного исследования выявлены мутации в гене *NOTCH1* не только у пациентов с БАК, но и у пациентов без ВПС, имеющих как изолированную аневризму восходящего отдела аорты, так и аневризму аорты в сочетании с аортальным сте-

нозом различной степени тяжести. Различные миссенс-варианты диагностированы у 11 пациентов с расширением восходящего отдела аорты. Кроме того, у 5 пациентов выявлены несинонимичные варианты. Таким образом, у каждого четвертого включенного в исследование пациента выявлены различные варианты в гене *NOTCH1*, что подтверждает гипотезу об участии Notch-сигналинга в патогенезе аневризмы аорты.

Лиганды Notch семейств Delta и Serrate представлены трансмембранными белками I типа: 3 белками семейства Delta (Dll1, Dll3, Dll4) и 2 белками семейства Serrate (Jagged1, Jagged2) [12]. Активация сигнального пути Notch начинается с взаимодействия лиганда и рецептора, после чего запускается каскад реакций, приводящих в итоге к ряду патологических состояний. В частности, выявленные в настоящем исследовании мутации P1227S, E1305K, R1279H и D1267N найдены в сайте связывания белка Notch1 с DLL4, что могло повлиять на их белок-белковые взаимодействия и привело к формированию аневризмы. Кроме того, новая мутация S2449R, выявленная у четырех пациентов, находится в гибком участке белка, то есть, участке, не имеющем определенной вторичной структуры (intrinsically disordered regions), но именно эти участки часто являются функционально значимыми и участвуют в связывании с лигандами.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена новая миссенс-мутация S2449R в гене *NOTCH1*, диагностированная у трех мужчин, имеющих БАК и аневризму аорты. В то время как у женщины с этой же заменой по данным интраоперационной биопсии верифицирован ТАК и дилатация аорты, которые, в отличие от таковых у мужчин, сочетались с тяжелым аортальным стенозом. Кроме того, все миссенс варианты, диагностированные у мужчин, встречались у пациентов с ВПС и БАК, тогда как у двух из трех женщин, имеющих мутации в гене *NOTCH1*, расширение аорты сопровождалось тяжелым аортальным стенозом ТАК. Выявленные особенности не позволяют исключить связь миссенс вариантов гена *NOTCH1* как с врожденной аномалией АК, так и с процессом его кальцификации, приводящей к развитию аортального стеноза.

Ранее нами уже опубликованы результаты анализа гена *NOTCH1* у пациентов с тяжелым аортальным стенозом [15]. Однако при проведении дополнительного анализа установлено, что не все миссенс-варианты ассоциированы с наличием ВПС, БАК. Возможно, что ассоциации миссенс вариантов гена *NOTCH1* с БАК и аортальным стенозом, выявленные в настоящем исследовании, могут быть следствием ограниченности выборки, в которой проводился генетический анализ. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть связь миссенс вариантов гена

NOTCH1 с развитием аневризмы аорты, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

Заключение

Таким образом, в рамках настоящего исследования показано, что из всех выявленных вариантов гена *NOTCH1* три мутации: P1227S, D1267, E1305K, —

являются высокопатогенными и могут приводить к изменению функций белка, а также к нарушению Notch сигналинга, что более характерно для больных с БАК.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 17-04-01318).

Литература

- Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270-74.
- Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370:1920-29. doi:10.1056/NEJMra1207059.
- Koenig SN, Bosse KM, Nadorlik HA, et al. Evidence of Aortopathy in Mice with Haploinsufficiency of Notch1 in Nos3-Null Background. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2015;2(1):17-30. doi:10.3390/jcdd2010017.
- Konradi AO, Rotar OP, Korostovtseva LS, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Components in a Population of Bank Employees from St. Petersburg, Russia. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:337-43.
- McBride KL, Riley MF, Zender GA, et al. *NOTCH1* mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet*. 2008;17:18:2886-93. doi:10.1093/hmg/ddn187.
- McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, et al. Novel *NOTCH1* mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:290-96.
- Liu X, Wu C, Li C, Boerwinkle E. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs. *Hum Mutat*. 2016;37(3):235-41. doi:10.1002/humu.22932.
- Kidd S, Kelley MR, Young MW, et al. Sequence of the notch locus of *Drosophila melanogaster*: relationship of the encoded protein to mammalian clotting and growth factors. *Mol Cell Biol*. 1986;6(9):3094-108.
- High FA, Epstein JA. The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(1):49-61.
- Luxán G, D'Amato G, MacGrogan D, de la Pompa JL. Endocardial Notch signaling in cardiac development and disease. *Circ Res*. 2016;118:e1-e18. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305350.
- Kostina AS, Uspensky VE, Irtyuga OB, et al. Notch-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862(4):733-40. doi:10.1016/j.bbdis.2016.02.006.
- Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*. 2009;137(2):216-33. doi:10.1016/j.cell.2009.03.045.
- Dyson HJ, Wright PE. Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(3):197-208. doi:10.1038/nrm1589.
- van der Lee R, Buljan M, Lang B, et al. Classification of intrinsically disordered regions and proteins. *Chem Rev*. 2014;114(13):6589-631. doi:10.1021/cr400525m.
- Irtyuga OB, Malashicheva AB, Zhiduleva EV, et al. *NOTCH1* mutations in aortic stenosis association with osteoprotegerin/RANK/RANKL. *BioMed Res Int*. 2017. doi:10.1155/2017/6917907.

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Шляхто Е. В.^{1,2}, Сергеева Е. Г.¹, Беркович О. А.^{1,2}, Пчелина С. Н.¹, Зарайский М. И.¹, Ионова Ж. И.¹, Полякова Е. А.¹, Баранова Е. И.¹

Цель. Выявить молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено клинико-генетическое обследование 567 больных ИБС, из них за 199 пациентами осуществлено динамическое наблюдение. Генотипы Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala гена *PPAR-γ2*, генотипы L162L и L162V гена *PPAR-α*, генотипы A603A, A603G, G603G гена тканевого фактора были определены методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Результаты. Носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2* ассоциировано с развитием у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда, летальных исходов.

Наличие сахарного диабета (СД) 2 типа у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза в 2,55 раза. Выявлена связь между наличием у больных ИБС СД и смертностью.

У больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без оперативных вмешательств на коронарных артериях со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза.

Полученные результаты, по-видимому, объясняются пониженной способностью к ингибции сигнального пути NF-κB у носителей аллелей V162 и Ala12 генов *PPAR-α* и *PPAR-γ2*, что способствует активации факторов иммунного воспаления и атерогенеза с развитием неблагоприятных исходов ИБС. Известно, что СД 2 типа является известным фактором риска ИБС и ее осложнений.

Заключение. Наличие СД 2 типа, носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2* ассоциировано с неблагоприятными исходами ИБС. У больных ИБС с хирургической реваскуляризацией коронарных артерий снижался риск неблагоприятных исходов ИБС в 2 раза.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):60–66
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66

Ключевые слова: рецепторы активатора пролиферации пероксисом, *PPAR*, Pro12Ala полиморфизм, L162V полиморфизм, тканевой фактор, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

бурж; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, акад. РАН, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Сергеева Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2505-5035, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Пчелина С. Н. — д.б.н., зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0001-7431-6014, Зарайский М. И. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-7605-4369, Ионова Ж. И. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-5795-4006, Полякова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, директор, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zhanna@ncmed.me

NF-κB — ядерный фактор каппа-бета, *PPAR* — рецепторы активатора пролиферации пероксисом, TNF — фактор некроза опухолей, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 11.12.2017

Рецензия получена 10.01.2018

Принята к публикации 16.01.2018

PREDICTORS OF ADVERSE CLINICAL COURSE OF CORONARY HEART DISEASE: THE RESULTS FROM DYNAMICAL OBSERVATION

Shlyakhto E. V.^{1,2}, Sergeeva E. G.¹, Berkovich O. A.^{1,2}, Pchelina S. N.¹, Zarayskiy M. I.¹, Ionova Zh. I.¹, Polyakova E. A.¹, Baranova E. I.¹

Aim. To reveal the molecular genetic predictors of adverse clinical course of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. A clinical genetic investigation performed, of 567 CHD patients, of those 199 underwent dynamic follow-up. Genotypes Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala of the gene *PPAR-γ2*, genotypes L162L and L162V gene *PPAR-α*, genotypes A603A, A603G, G603G gene of tissue factor were assessed with polymerase chain reaction and further restriction analysis.

Results. Carriage of the allele V162 gene *PPAR-α* and allele Ala12 gene *PPAR-γ2* is associated with development of the following endpoints in CHD patients: recurrent angina, progression of heart failure, life-threatening arrhythmias, stroke and transient cerebral ischemia, myocardial infarction, fatal outcomes.

Diabetes type 2 (DM2) in CHD patients was associated with the risk of adverse outcome 2.55 times. There was relation of DM2 in CHD patients and mortality.

In CHD patients that undergone percutaneous coronary intervention and bypass grafting, the combination endpoint was registered rarer than in CHD patients with no interventions, with a decline of adverse CHD prognosis 2 times.

The results can be explained by decreased inhibition of NF-κB pathway in carriers of V162 and Ala12 genes *PPAR-α* and *PPAR-γ2*, that facilitates activation of the factors of immune inflammation and atherogenesis with further adverse outcomes of CHD. It is known that DM2 is a risk factor of CHD and its complications.

Conclusion. Presence of DM2, carriage of allele V162 gene *PPAR-α* and allele Ala12 gene *PPAR-γ2* is associated with adverse outcomes of CHD. In CHD patients

with surgical revascularization of coronary arteries the risk of adverse CHD outcomes declined 2 times.

Russ J Cardiol. 2018;**23(7)**:60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66>

Key words: peroxysome proliferation activator receptor, PPAR, Pro12Ala polymorphism, L162V polymorphism, tissue factor, myocardial infarction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹ I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ² Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Sergeeva E. G. ORCID: 0000-0003-2505-5035, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Pchelina S. N. ORCID: 0000-0001-7431-6014, Zarayskiy M. I. ORCID: 0000-0002-7605-4369, Ionova Zh. I. ORCID: 0000-0001-5795-4006, Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — многофакторная патология, которая по-прежнему определяет высокую инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах) [1].

Благодаря успехам отечественного здравоохранения в оказании высокотехнологичной медицинской помощи больным ИБС после 2003г отмечается тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности [1], но Россия по-прежнему занимает одно из первых мест в мире по смертности от ИБС: 55,8% в структуре общей смертности (Данные Росстата, 2016, Федеральная служба государственной статистики, 2016).

В настоящее время для оценки индивидуального риска ИБС и её осложнений используются различные шкалы (GRACE, SYNTAX), учитывающие в основном хорошо известные “традиционные” факторы риска. Однако в последние годы выявлены новые факторы риска — гены, отвечающие за активность иммунного воспаления, липидный метаболизм, эндотелиальную функцию, ремоделирование сердца и сосудов, гомеостаз глюкозы [2]. Исходя из этого, в последние годы продолжается активный поиск молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС.

Известно, что важнейшим регулятором атерогенеза является система ядерных рецепторов, включающая в себя рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR). PPAR- α — основные метаболические регуляторы катаболизма, в то время как PPAR- γ регулируют анаболизм и накопление энергии [3].

Ген *PPAR- α* локализуется в длинном плече 22-й хромосомы. L162V полиморфизм гена *PPAR- α* характеризуется заменой лейцина на валин в 162-м положении и обусловлен заменой С на G в 484-м положении 5-го экзона вышеуказанного гена. Генотип L162V гена *PPAR- α* ассоциируется с компонентами метаболического синдрома [4] и ранним дебютом ИБС (Northwick Park Heart Survey), выявляется в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем у обследованных без ИБС [5], связан с ранним развитием сахарного диабета (СД) [6]. У носителей генотипа L162V, больных СД 2 типа, отмечается более высокий

уровень общего холестерина и апопротеина AI [6]. В ранее проведенном исследовании установлено, что у больных ИБС — носителей генотипа L162V и аллеля V162 повышена активность в сыворотке крови таких факторов иммунного воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и интерферон- γ [7].

Ген *PPAR- γ 2* локализован в хромосоме 3p25. Наиболее известный полиморфизм гена *PPAR- γ 2* — это замена цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замене пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка. Мета-анализ, проведенный Wu Z, et al. в 2012г, показал, что в европейской популяции у носителей генотипов Pro12Ala и Ala12Ala риск ИБС существенно выше, чем у носителей генотипа Pro12Pro [8].

A603G полиморфизм (rs 1361600) локализуется в 5'-регионе промоторного участка гена тканевого фактора. Он связан с развитием повторных дестабилизаций клинического течения ИБС с развитием инфаркта миокарда (ИМ) [9] и инсульта, при этом у носителей G603 аллеля отмечалось повышение содержания тканевого фактора в сыворотке крови [10].

Вместе с тем, клинических исследований, посвященных динамическому наблюдению за больными ИБС с определением прогностической значимости L162V полиморфизма гена *PPAR- α* , Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR- γ 2*, A603G полиморфизма гена тканевого фактора, выполнено недостаточно.

Материал и методы

В настоящее исследование включено 567 больных ИБС (481 мужчина и 86 женщин), жителей Северо-Западного региона России. Все женщины на момент включения в исследование находились в постменопаузе более 9 лет.

У 69% больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ. ИБС дебютировала в форме ИМ у 57,1% пациентов, при этом у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и менее — в 62,2% случаев, в возрасте от 46 до 59 лет — у 57,7% пациентов, в возрасте 60 лет и старше — у 45,3% больных ИБС. Таким образом, манифестация ИБС в форме ИМ преобладала в группе пациентов с ранним дебютом заболевания, в то время как ИБС чаще дебюти-

рвала с синдрома стенокардии у пациентов 60 лет и старше ($p=0,002$).

У всех обследованных больных были проанализированы традиционные факторы риска ИБС: артериальная гипертензия отмечалась у 519 (91,5%) человек, ожирение и избыточная масса тела отмечены у 67% пациентов, при этом индекс массы тела (ИМТ) составил $28,3 \pm 0,2$ кг/м². Курение в анамнезе отмечалось у 342 человек (60,3%), дислипидемия (коэффициент атерогенности >3) — у 181 (32%) человека.

Отягощенная наследственность по ИБС отмечена у 201 больного (35%), причем только у 47 (8,3%) обследованных наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа был у 102 (17%) человек.

Не установлено статистически значимых различий встречаемости таких традиционных факторов риска ИБС, как артериальная гипертензия и отягощенная по ИБС наследственность, курение, СД 2 типа, ожирение или избыточная масса тела, дислипидемия, у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте.

Осуществлено динамическое наблюдение за 199 больными ИБС, мужчинами и женщинами, (35% от всех обследованных пациентов, средний возраст — $61,6 \pm 0,48$ лет) в течение 1-5 лет. У этих больных были также проанализированы традиционные факторы риска ИБС. Артериальная гипертензия отмечалась у 189 (95%) обследованных человек. Ожирение и избыточная масса тела отмечались у 68,1% пациентов, при этом ИМТ у них составил $29,5 \pm 0,2$ кг/м². Курение в анамнезе отмечалось у 170 человек (64%). Отягощенная наследственность по ИБС имела место у 83 больных (42%), причем только у 20 (10%) пациентов наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа отмечался у 37 (19,1%) человек.

Через 1-5 лет произведена оценка комбинированных конечных точек, которые включали в себя одно из следующих состояний: возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИМ, летального исхода.

Для идентификации полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR-γ2* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом [11]. Для определения L162V полиморфных вариантов гена *PPAR-α*, A603G гена тканевого фактора проводилась ПЦР на автоматическом термоциклере Терцик (ДНК-Технология, Москва). Проведен рестрикционный анализ с применением вертикального электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующим окра-

шиванием этидия бромидом и визуализацией в ультрафиолете.

Результаты

В динамическое наблюдение вошло 199 больных ИБС. У 83 (42%) больных ИБС отмечены следующие конечные точки: возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульт или ТИА, ИМ, смерть, из них на первом году наблюдения — у 60 (73%) пациентов, на втором году наблюдения — у 15 (19%) пациентов, на третьем году наблюдения — у 3 (4%) пациентов, на четвертом году наблюдения — у 1 (1,2%) пациента, на пятом году наблюдения — у 2 (2,8%) пациентов, то есть максимальное количество конечных точек развивалось на первом году наблюдения.

Произведен анализ течения ИБС в зависимости от вида хирургического лечения: 150 больных ИБС (75,4% из 199 пациентов), включенных в динамическое наблюдение, перенесли хирургическое лечение — реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или КШ), а 49 больных получали лишь консервативное лечение. В группе больных ИБС с реваскуляризацией миокарда у 59 (39,3%) отмечались конечные точки. Рестеноз стента был выявлен у 6,8% пациентов, возникновение клинической картины стенокардии после ЧКВ или КШ — у 71,2% больных, ИМ — у 5,1%, ишемический инсульт — у 1,7%, развитие аритмии (пароксизм фибрилляции предсердий) — у 1,7%, прогрессирование сердечной недостаточности — у 11,9%, смерть — у 13,6%.

У больных ИБС, получавших лишь консервативное лечение, и не перенесших оперативные вмешательства на коронарных сосудах — 49 (24,6% из 199 больных) человек. У 27 (55% из 49 человек) больных этой группы была выявлена комбинированная конечная точка. У 13 (27%) пациентов из этой группы на фоне регулярной терапии β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ или сартанами, статинами и антиагрегантами сохранялась стенокардия напряжения II-III функционального класса. У 9 (18%) пациентов из данной группы не было клинических проявлений ИБС на фоне регулярного приема вышеуказанной терапии.

У больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без реваскуляризации миокарда ($p=0,02$, табл. 1), со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза ($OR=0,53$; $CI: 0,28 \div 0,98$, табл. 1).

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости комбинированной конечной точки в группах больных ИБС с различным количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий ($p>0,05$, табл. 2).

Таблица 1

Встречаемость конечных точек у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, и с естественным течением ИБС

Группы обследованных	Конечные точки	Без конечных точек
Больные ИБС с ЧКВ и КШ (n=150)	59 (39%)	91 (61%)
Больные ИБС без ЧКВ и КШ (n=49)	27 (55%)	22 (45%)
p	0,02	
OR	OR=0,53; CI: 0,28÷0,98	

Примечание: P — доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения оперативных вмешательств на коронарных артериях при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Сокращения: OR — отношение шансов, P — достоверность разницы средних величин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Число стенозированных коронарных артерий у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них

Количество стенозированных коронарных артерий	Конечные точки	Без конечных точек
Стеноз одной коронарной артерии	12 (20%)	22 (24%)
Стеноз двух и более коронарных артерий	48 (80%)	70 (76%)
p	0,14	

Примечание: p — доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения различного числа пораженных коронарных артерий при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Таблица 3

Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-α у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них

Группа обследованных	Генотип гена PPAR-α		Встречаемость аллеля	
	L162L	L162V	L162	V162
Больные ИБС с наличием конечных точек (n=64)	48 (75%)	16 (25%)	0,875	0,125
Больные ИБС без конечных точек (n=91)	78 (86%)	13 (14%)	0,929	0,071
p	0,04		0,045	
OR	OR=2; CI: 0,88÷4,52		OR=1,85; CI: 0,86÷4,01	

Примечание: p — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Сокращения: OR — отношение шансов, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

У больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них уровни общего холестерина ($5,07 \pm 0,15$ ммоль/л и $4,77 \pm 0,12$ ммоль/л, соответственно; $p > 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($2,82 \pm 0,16$ ммоль/л и $2,78 \pm 0,11$ ммоль/л, соответственно; $p > 0,05$), С-реактивного белка ($12,23 \pm 1,87$ мг/л и $15,91 \pm 2,75$ мг/л, соответственно; $p > 0,05$) в сыворотке крови статистически не различались.

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости комбинированной конечной точки у больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка, равной или менее 40%, и более 40% ($p > 0,05$).

Анализ распределения генотипов L162L, L162V гена *PPAR-α* у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них выявил следующие статистически значимые различия. Генотип L162V гена *PPAR-α* чаще встречался у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе без конечных точек ($p = 0,04$, табл. 3). Встречаемость аллеля V162 гена *PPAR-α* была выше в группе больных ИБС с наличием конечных точек, чем у больных ИБС без конечных точек ($p = 0,045$, табл. 3).

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена *PPAR-γ2* у боль-

ных ИБС с наличием комбинированной конечной точки по сравнению с их встречаемостью у больных без конечных точек (17 (32,7%) и 17 (23%), соответственно, $p = 0,08$). Вместе с тем, аллель Ala12 данного гена выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе больных ИБС без конечных точек ($p = 0,03$).

У 130 больных ИБС в подгруппах с наличием конечных точек и без них были проанализированы распределение генотипов A603A, A603G, G603G (13 (23%), 26 (46%), 17 (31%) и 14 (19%), 40 (54%), 20 (27%), соответственно) и встречаемость аллелей A603 и G603 гена (0,46, 0,54 и 0,46, 0,54, соответственно) тканевого фактора. Статистически значимые отличия их распределения не выявлены ($p > 0,05$).

Произведен анализ встречаемости комбинированной конечной точки у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и у больных ИБС без сопутствующего СД 2 типа. Комбинированная конечная точка была выявлена у 24 из 79 (30%) больных ИБС с СД 2 типа и у 13 из 109 (12%) больных ИБС без СД, что было статистически значимо ($p = 0,001$). Кроме этого, наличие СД 2 типа у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска комбинированной конечной точки в 2,5 раза (OR=2,55; CI: 1,22÷5,31).

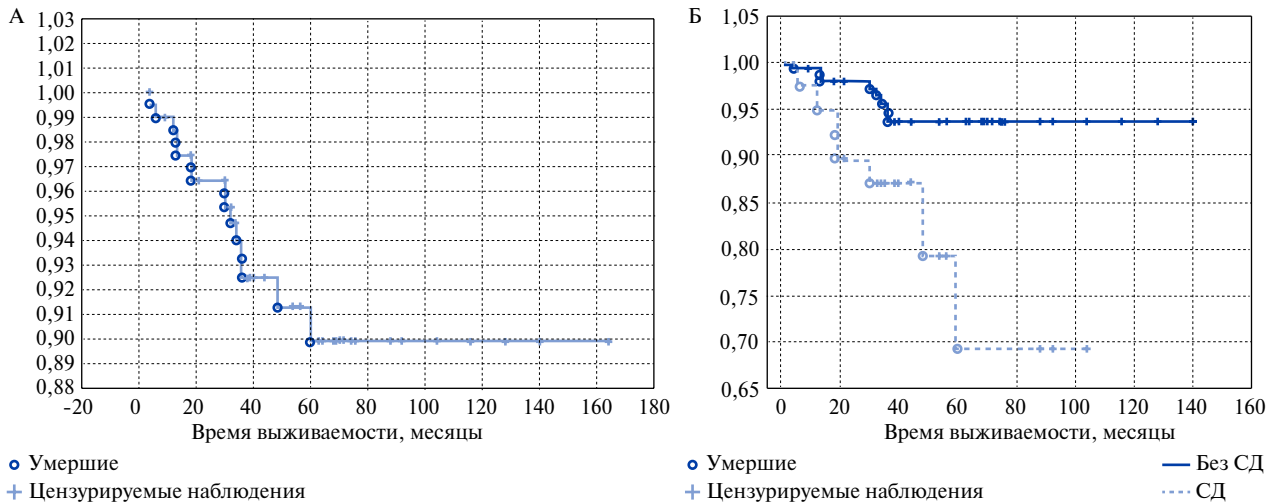


Рис. 1 (А, Б). Кривая выживаемости больных ИБС (А), кривые выживаемости у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа и без него (Б).

У обследованных больных ИБС произведена оценка выживаемости за время наблюдения, которое составило 4-164 месяца, медиана времени наблюдения — 40 [32; 72] месяцев. Результаты представлены на рисунке 1А.

В группе цензурируемых наблюдений за больными ИБС (176 человек (92,2%)) медиана времени динамического наблюдения была 40 (33; 74) месяцев, в группе умерших (15 человек (7,8%)) — 30 (13; 36) месяцев. Причины смертей были следующие: 5 пациентов умерли от рецидивов ИМ, 4 — в связи с нарастанием явлений сердечной недостаточности, 2 — от инсульта, 1 пациент умер в связи с язвенной болезнью желудка, осложнившейся желудочно-кишечным кровотечением, 1 — от острой печеночной недостаточности, развившейся в связи с отравлением, 1 скончался в связи с травмой головы, несовместимой с жизнью, произошедшей из-за падения с высоты.

Произведен анализ выживаемости больных ИБС в группах с сопутствующим СД 2 типа и без него (рис. 1Б). СД 2 типа встречался чаще в группе умерших пациентов, чем в группе цензурируемых наблюдений (32 (82%) и 7 (18%) человека, соответственно, $p=0,015$, критерий Гехана, рис. 1Б). Таким образом, максимальное количество конечных точек наблюдалось у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа в течение первого года динамического наблюдения.

Нами выявлены предикторы неблагоприятного исхода ИБС: носительство генотипа L162V гена *PPAR-α*, генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена *PPAR-γ2* и СД 2 типа.

Следующим этапом настоящей работы была попытка дать прогноз неблагоприятных исходов ИБС на основании анамнестических и генетических данных.

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на неблагоприятное течение ИБС,

и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная — комбинированная конечная точка (0 — ее отсутствие, 1 — наличие конечной точки). В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на риск развития комбинированной конечной точки, использовались следующие переменные:

1. Возраст дебюта ИБС;
2. ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$);
3. Пол;
4. Курение в анамнезе и его стаж;
5. Наследственность, отягощенная по ИБС;
6. Гипертоническая болезнь;
7. СД 2 типа;
8. генотипы Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala гена *PPAR-γ2*;
9. генотипы L162L, L162V гена *PPAR-α*;
10. генотипы A603A, A603G, G603G гена тканевого фактора.

11. Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности, глюкозы, фибриногена, С-реактивного белка.

В состав переменных были включены следующие качественные переменные: курение (0 — отсутствие курения в анамнезе, 1 — наличие курения), пол (0 — мужской, 1 — женский), наличие наследственности, отягощенной по ИБС (0 — наследственность не отягощена, 1 — наследственность отягощена), гипертоническая болезнь (0 — отсутствие заболевания, 1 — наличие гипертонической болезни), СД (0 — наличие СД, 1 — отсутствие СД), генотипы Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR-γ2* (генотип Pro12Pro — 0, генотипы Pro12Ala, Ala12Ala — 1), генотипы L162V полиморфизма гена *PPAR-α* (генотип L162L — 0, генотип L162V — 1), генотипы A603G полиморфизма

Таблица 4

Дискриминантные переменные и вероятность развития комбинированной конечной точки (D_0)

Дискриминантная переменная	Дискриминантный коэффициент D_0
Шифр генотипа PPAR- α	1,63
Шифр генотипа PPAR- $\gamma 2$	1,24
Сахарный диабет 2 типа	1,45
Наследственность, отягощенная по ИБС	0,93
Количество пораженных коронарных артерий	0,93
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности	0,7
Стаж курения	0,12
Constant	-4,45

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

гена тканевого фактора (генотип A603A — 1, генотип A603G — 2, генотип G603G — 3).

Проведенная процедура позволяла разделить больных ИБС с наличием конечных точек и без них, а также определить наиболее значимые для разделения переменные. В результате данного дискриминантного анализа получены следующие результаты:

1. Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть интерпретированы следующим образом: чем выше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (табл. 4).

2. Дискриминантная функция:

$$D_0 = 1,24 * (\text{Шифр PPAR-}\gamma 2) + 1,63 * (\text{Шифр PPAR-}\alpha) + 1,45 * \text{СД} + 0,93 * (\text{Шифр наследственности}) + 0,93 * (\text{Число пораженных коронарных артерий}) + 0,7 * (\text{ХС ЛПНП}) + 0,12 * (\text{Стаж курения}) - 4,45(1)$$

Значение D_0 вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если $D_0 > 0$, то пациент будет иметь конечные точки ИБС (вероятность прогноза $p=0,78$), в противном случае — отсутствие конечных точек.

Обсуждение

Настоящая работа актуальна, так как способствует развитию персонализированного подхода к ведению больных в кардиологии. В данном исследовании выполнен анализ ассоциаций Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$, L162V полиморфизма гена PPAR- α и A603G полиморфизма гена тканевого фактора с развитием в течение 1-5 лет у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или ТИА, ИМ, смерти.

По нашим данным, носительство генотипа L162V и аллеля V162 гена PPAR- α отмечалось статистически значимо чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе без конечных точек. Полученные результаты соответствуют данным двух крупных исследований — Helsinki Heart Study [12] и Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial [13], в которых была доказана патогенетическая значимость PPAR- α в развитии дестабилизации течения ИБС.

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR- $\gamma 2$ у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки по сравнению с их встречаемостью у больных без конечных точек. Полиморфный аллель Ala12 встречался статистически значимо чаще у больных ИБС с наличием конечных точек, чем в группе без их развития. Связь данного аллеля с неблагоприятным исходом ИБС может быть обусловлена ассоциацией Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$ с гипертрофией миокарда, в особенности у пациентов с СД 2 типа и ожи-

рением, поскольку изучаемый полиморфизм гена PPAR- $\gamma 2$ связан с повышением уровня лептина и лептинорезистентностью [14]. Повышение уровня лептина способствует гиперактивации симпатической нервной системы, что приводит к повышению артериального давления, а также к положительному инотропному и хронотропному эффектам на миокард с последующим развитием его гипертрофии [14].

Более того, гиперлептинемия способствует нарастанию уровня провоспалительного цитокина TNF- α . Рядом авторов описана способность данного цитокина снижать активность и антиатерогенные свойства PPAR- $\gamma 2$ в кардиомиоцитах [14]. Кроме этого, повышение уровня TNF- α связано с нарастанием экспрессии апелина—адипокина с известной кардиотонической активностью, которая может приводить к повреждению миокарда. Апельин способствует нарастанию уровня ангиотензина II в плазме крови, а также активации симпатической нервной системы с повышением артериального давления и, как следствие, гипертрофией миокарда с развитием диастолической дисфункции [14]. Таким образом, носительство полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma 2$ является одним из факторов риска неблагоприятного течения ИБС [15].

Известно, что СД является значимым фактором риска ИБС и ее осложнений. Влияние гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, нарастания оксидативного стресса и повышения концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена. Данные процессы увеличивают адгезию моноцитов крови к сосудистому эндотелию с последующим проникновением их в сосудистую стенку и активацией атерогенеза. Нами установлено, что наличие СД 2 типа у больных ИБС связано с повышением риска комбинированной конечной точки в 2,55 раза. Это сопоставимо с резуль-

татами ранее проведенных исследований, которые показали, что СД 2 типа является независимым фактором риска развития ИМ, рецидивов стенокардии, стенозов шунтов в трехлетний период наблюдения за больными ИБС [11, 15].

В данном исследовании установлено, что у больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без оперативных вмешательств на коронарных артериях со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза. Полученные нами результаты согласуются с данными целого ряда клинических исследований [15]. Это ещё раз подчеркивает значимость выполнения реваскуляризации миокарда у больных ИБС, перенесших ИМ, для улучшения дальнейшего прогноза.

При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера у больных ИБС установлено, что большая часть летальных исходов произошла за первый год проспективного наблюдения. Причинами большинства летальных исходов были рецидивы ИМ и нарастание явлений сердечной недостаточности.

Результаты ранее проведенных исследований показали, что смертность от ИБС у мужчин и женщин с сопутствующим СД 2 типа выше в 2 и 3 раза, соответственно, чем у пациентов сопоставимого пола и возраста без СД [11]. По результатам проведенного нами исследования, при сравнении кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера в группах больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа и без него, обнаружены статистически значимые различия. СД 2 типа

встречался у 82% умерших пациентов, и лишь у 18% обследованных из группы больных, остающихся под наблюдением.

Таким образом, нами выявлены предикторы неблагоприятного исхода ИБС: носительство полиморфного аллеля V162 гена *PPAR-α*, Ala12 гена *PPAR-γ2* и наличие СД 2 типа. Результаты пошагового дискриминантного анализа подтвердили эти данные. Наиболее значимыми переменными для прогнозирования неблагоприятных исходов ИБС на основании анамнестических и генетических данных были именно носительство генотипа L162V гена *PPAR-α*, генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена *PPAR-γ2* и наличие СД 2 типа.

Заключение

Носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2*, наличие в анамнезе СД 2 типа, ассоциировано с развитием у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсультов или ТИА, ИМ, летального исхода. Кроме этого, выявлена связь между наличием СД 2 типа и смертностью у больных ИБС. У больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, снижался риск неблагоприятных исходов ИБС в 2 раза.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. The mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. Demographic review. 2016;3;1:6-34. (In Russ.) Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3;1:6-34.
- Reiss AB, Patel CA, Rahman MM, et al. Interferon-gamma impedes reverse cholesterol transport and promotes foam cell transformation in THP-1 human monocytes/macrophages. Medical Science Monitor: International Med. J. of Exper. and Clin. Res. 2016;10;1:420-5.
- Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. G. Nutr. J. 2014;13;17:1-7.
- Robitaille J, Brouillette C, Houde A, et al. Association between the PPARα L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. Journal of Human Genetics. 2004, 49;9:482-9.
- Skoczynska A. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-α polymorphism in men with coronary atherosclerosis. Euro. J. of Int. Med. 2005;16;7:501-6.
- Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. Circulation. 2005;105;12:1440-5.
- Sergeeva EG, Berkovich OA, Carpenko MA, et al. L162V polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-α gene and markers of immune inflammation in patients with coronary artery disease. Angiology. 2016;4;3. doi:10.4172/2329-9495.1000177.
- Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPARC2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis. PLoS ONE 2012;7(12):e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105.
- Ionova ZI, Berkovich OA, Kostareva AA, et al. Pathogenetic mechanisms of immune inflammation in the vascular wall: the role of peroxisome proliferator activated receptors α and γ types and tissue factor. Translational medicine. 2015;1:423-30. (In Russ.) Ионова Ж.И., Беркович О.А., Костарева А.А., и др. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом α и γ типов и тканевого фактора. Трансляционная медицина. 2015;1:423-30.
- Ott I, Koch W, Beckerath N, et al. Tissue factor promotor polymorphism-603 A/G is associated with myocardial infarction. Atherosclerosis. 2004;177:1:189-91.
- Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The Pro12>Ala substitution in PPAR-γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. Diabetes. 2001;50;4:891-4.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1987;317;20:1237-45.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D. The veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs cooperative studies program high-density lipoprotein intervention trial study group. Am. J. Cardiol. 1996;78;5:572-5.
- Akoum S. PPAR gamma at the crossroads of health and disease: a masterchef in metabolic homeostasis. Endocrinology and metabolic syndrome. 2014;3;1. doi:10.4172/2161-1017.1000126.
- Aydoğan HY, Küçüküseyin O, Tekeli A, Isbir T. Associations of receptor for advanced glycation end products -374 T/A and Gly82 Ser and peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphisms in Turkish coronary artery disease patients. Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2012;16;2:134-7.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Рыбакова Т.А., Столярова В.В., Назаркина М.Г., Лещанкина Н.Ю.

Цель. Провести анализ результатов пятилетнего наблюдения за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ПФФП), получающими профилактическую антиаритмическую терапию (ААТ).

Материал и методы. Пациенты (n=500) были разделены на 11 групп (гр.): I гр. — здоровые; II гр. — контроль; с III по XI гр. — пациенты с ПФФП, постоянно получающие профилактическую ААТ. Изучались исходные показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) на протяжении пятилетнего наблюдения за больными.

Результаты. Снижение SDNN — в 1,9 раза увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (ФП) в течение первых 3 мес. от начала назначения профилактической ААТ. Уменьшение RMSSD в 3,9 раза увеличивает риск развития ФП в течение первых 2 нед., в 1,9 раза — в течение первых 3 мес.; снижение Дельта Х в 3,9 раза увеличивает риск развития ФП в течение 2 нед., в 2 раза — в течение 3 мес., в 1,4 раза — в течение 6 мес., в 1,3 раза — в течение 12 мес., в 1,3 раза — в течение 3 лет. Повышение Амо в 1,8 раза увеличивает риск развития ФП в течение первых 3 мес. Если исходно выявлялось снижение Дельта Х и RMSSD, то в ближайшие 2 нед. пароксизм ФП возник у 7,9% больных, а на 3-ем мес. — у 15,9% больных. При уменьшении Дельта Х и RMSSD, в сочетании с низким SDNN, возможность сохранения синусового ритма (СР) в течение полугода составляет 51,2%.

Заключение. Больным с ПФФП, получающим профилактическую ААТ, необходимо проводить ЭКГ с оценкой показателей BCP не менее чем 1 раз в 3 мес.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):67–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-67-72>

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия.

Рыбакова Т.А. — очный аспирант кафедры госпитальной терапии по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0002-8654-4919, Столярова В.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-6164-47-37, Назаркина М.Г.* — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-3805-7726, Лещанкина Н.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-8076-9802.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mn1803@rambler.ru

ААТ — антиаритмическая терапия, Амид. — амиодарон, Амид.+Мет. — амиодарон и метопролол, ВСР — вариабельность сердечного ритма, Дельта Х (ΔХ), мс — разница между максимальным и минимальным значениями интервала RR, Диг.+Мет. — дигоксин и метопролол, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛГ — лапаконитин гидробромид, ЛГ+Дилт. — лапаконитин гидробромид и дилтиазем, ЛГ+Мет. — лапаконитин гидробромид и метопролол, ЛГ+Сот. — лапаконитин гидробромид и соталол, Мет. — метопролол, ОР — относительный риск, ПСВС — парасимпатические влияния на сердце, ПФФП — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, РЧА — радиочастотная катетерная абляция, СВС — симпатические влияния на сердце, Сот. — соталол, СР — синусовый ритм, CCCU — синдром слабости синусового узла, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, Амо (%) — амплитуда моды, NNT — число больных, которых необходимо лечить, RMSSD, мс — квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами, SDNN, мс — стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Рукопись получена 07.06.2018

Рецензия получена 19.06.2018

Принята к публикации 26.06.2018

ANALYSIS OF THE RESULTS OF FIVE YEAR PATIENTS FOLLOW-UP IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION TREATED WITH ANTIARRHYTHMICS

Rybakova T.A., Stolyarova V.V., Nazarkina M.G., Leschankina N. Yu.

Aim. To analyze the results of 5-year follow-up of the paroxysmal atrial fibrillation patients (PAF) taking antiarrhythmic therapy (AAT)

Material and methods. Patients (n=500) were selected to 11 groups: I — healthy, II — controls, III-XI — PAF taking AAT. The baseline parameters of heart rate variability (HRV) were assessed during 5-year follow-up.

Results. Decrease of SDNN does 1,9 times increase the risk of AF development during the first 3 months from preventive AAT start. Decrease of RMSSD does 3,9 times increase the risk of AF during the first 2 weeks, and 1,9 times — 3 months; decrease of Delta X increases the risk of AF 3,9 times during 2 weeks, 2 times — during 3 months, 1,4 times — during 6 months, 1,3 times — during 12 months and 3 years. Increase of Aмо does 1,8 times increase the risk of AF during first 3 months. If there was baseline decrease of Delta X and RMSSD, then within 2 weeks the AF paroxysm developed in 7,9% patients, and in 3 months — 15,9% patients. With the decrease of Delta X and RMSSD, in combination with low SDNN, the probability of sinus rhythm retention during 1 year is 51,2%.

Conclusion. PAF patients taking preventive AAT demand for ECG assessment of HRV parameters no less than once per 3 months.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):67–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-67-72>

Key words: heart rate variability, atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Research Mordovskiy State University n.a. Ogarev N.P., Saransk, Russia.

Rybakova T.A. ORCID: 0000-0002-8654-4919, Stolyarova V.V. ORCID: 0000-0002-6164-47-37, Nazarkina M.G. ORCID: 0000-0003-3805-7726, Leschankina N. Yu. ORCID: 0000-0001-8076-9802.

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы ежегодно растет, а РФ занимает одно из первых мест в мире [1]. По причине внезапной сердечной смерти в РФ каждый год умирает от 200000 до 250000 человек [2]. Все больше становится больных с фибрилляцией предсердий (ФП), число которых возросло на 13% за последние 20 лет. У лиц старше 40 лет риск развития ФП составляет 25% [3]. Несмотря на активно внедряющиеся в медицинскую практику хирургические методы лечения аритмий, медикаментозное лечение остается на первом месте [4-6]. В связи с этим продолжается разработка неинвазивных методик, повышающих точность клинической диагностики и эффективность подбора лечебных схем. В качестве такой методики может использоваться анализ variability сердечного ритма (ВСР) [7]. Полученные к настоящему времени результаты исследования ВСР показывают, что эти данные могут служить достоверным предиктором развития внезапной сердечной смерти, а также жизнеугрожающих аритмий [8, 9]. Отдаленные результаты антиаритмической терапии (ААТ) всегда представляют собой особый интерес. В настоящее время мало исследований, изучающих длительность действия подобранной профилактической ААТ, поэтому актуальной задачей является прогнозирование эффективности ААТ неинвазивными методами. В связи с этим проведена оценка показателей ВСР у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ПФФП) в зависимости от эффективности профилактической ААТ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения нарушения ритма и проводимости ГБУЗ Республики Мордовия “Республиканская клиническая больница № 4” г. Саранска.

В исследовании участвовали 500 пациентов мужского (n=228) и женского (n=272) пола.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет, с диагнозом:

ИБС. Стенокардия напряжения II-III ФК. Пароксизмальная форма ФП. Все пациенты получали профилактическую ААТ.

Критерии исключения: клапанная патология сердца, СССУ: тахи-брадиформы, хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, сахарный диабет, больные с патологией легких, печени и почек, гипертрофия левого желудочка >1,4 см; интервал QT >440 мс; фракция выброса <50%; ХСН -IIb-III ст., III-IV ФК.

Подбор профилактической ААТ осуществлялся в специализированном кардиологическом отделении в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП [1, 3].

Всем пациентам осуществлялась регистрация ЭКГ на аппарате SCHILLER AT-1 (Швейцария) во II стандартном отведении в течение 5 минут с последующей механической обработкой и оценкой показателей ВСР. Больным с ПФФП, получающим профилактическую ААТ, регистрация ВСР проводилась не ранее, чем через 7 дней от начала ААТ (у пациентов, получающих амиодарон — через 30 дней).

Эффективность подобранной ААТ оценивалась на контрольных точках: 2 недели (нед.), 3 месяца (мес.), 6 мес., 12 мес., 3 года и 5 лет. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 5 лет.

Через 5 лет наблюдения сформировалась группа больных, которые продолжали получать исходную ААТ — гр. оставшихся. В этой группе был проведен ретроспективный анализ исходных показателей ВСР между гр. оставшихся и гр. больных, выбывших из исследования за соответствующие временные интервалы: 2 нед., 3 мес., 6 мес., 12 мес., 3 года и 5 лет.

Изучались следующие показатели ВСР. SDNN, мс — стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов. Увеличение SDNN характеризует повышение ВСР [8]. К показателям, характеризующим преобладание парасимпатических влияний на сердце (ПВС) относят увеличение: Дельта X и RMSSD. Дельта X (ΔX), мс — разница между максимальным и минимальным значениями интервала RR. RMSSD, мс — квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами. Показателем, характеризующим снижение симпатических влияний на сердце (СВС), является уменьшение Aмо [10]. Aмо (%) — амплитуда моды — процентное содержание кардиоинтервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке [7].

Пациенты были разделены на 11 групп: Первую группу сравнения (n=80), здоровых, составили лица, проходившие профосмотр, при котором не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вторую группу сравнения (n=80), контрольную, составили пациенты без нарушений ритма с диагнозом “ИБС. Стенокардия напряжения II-III ФК”, постоянно получающие с антиангинальной целью метопролол в дозе 25 мг×2 раза в день (р/д). С третьей по одиннадцатую группу составили пациенты с диагнозом “ИБС. Стенокардия напряжения II-III ФК. ПФФП”, постоянно принимающие профилактическую ААТ: третья (n=86) — метопролол в дозе 25 мг×2 р/д (Мет.); четвертая (n=30) — лаптаконитин гидробромид в дозе 25 мг×3 р/д (ЛГ); пятая (n=44) — комбинация лаптаконитин гидробромид 25мг×3р/д и метопролол 25 мг×2 р/д (ЛГ+Мет.); шестая (n=20) — комбинация лаптаконитин гидробромид 25 мг×3 р/д и дилтиазем 60 мг×3 р/д (ЛГ+Дилт.); седьмая (n=20) — комбинация лаптаконитин гидробромид 25 мг×3 р/д и соталол 80 мг×2 р/д (ЛГ+Сот.); восьмая (n=32) — амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг×1 р/д, 5 дней в неделю

Таблица 1

Количество обследованных больных с ПФФП, получавших исходную ААТ

№	Названия групп:	Исходно больных, n	Количество обследованных больных на соответствующих временных интервалах, n					
			2 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	3 года	5 лет
1	Мет.	86	86	74	56	40	18	10
2	ЛГ	30	20	18	12	8	8	6
3	ЛГ+Мет.	44	40	32	28	16	12	8
4	ЛГ+Дилт.	20	8	8	6	6	6	4
5	ЛГ+Сот.	20	16	10	6	6	6	6
6	Амиод.	32	32	20	14	6	4	2
7	Амиод.+Мет.	60	60	44	26	16	14	8
8	Сот.	28	26	22	18	10	8	4
9	Диг.+Мет.	20	18	12	8	8	6	0
Всего: (n=)		340	306	240	174	116	82	48
Процент:		100%	90%	70,6%	51,2%	34,1%	24,1%	14,1%

Сокращения: Мет. — метопролол, ЛГ — лаптаконитин гидробромид, ЛГ+Мет. — лаптаконитин гидробромид и метопролол, ЛГ+Дилт. — лаптаконитин гидробромид и дилтиазем, ЛГ+Сот. — лаптаконитин гидробромид и соталол, Амиод. — амиодарон, Амиод.+Мет. — амиодарон и метопролол, Сот. — соталол, Диг.+Мет. — дигоксин и метопролол.

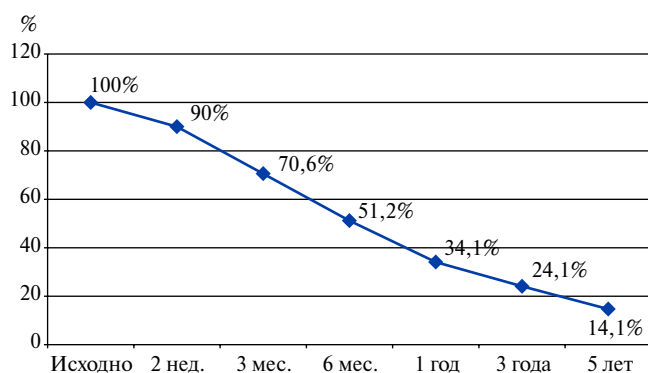


Рис. 1. Количество больных с ПФФП, получавших исходную ААТ.

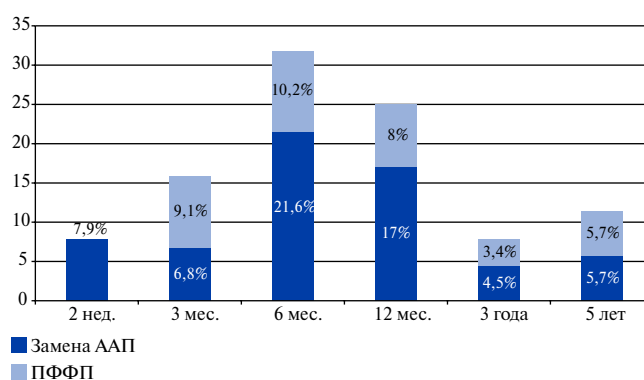


Рис. 2. Соотношение выбывших больных на контрольных точках, (%).

(дн./нед.) (Амиод.); девятая (n=60) — комбинация амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг×1 р/д, 5 дн./нед. и метопролол 25 мг×2 р/д (Амиод.+Мет.); десятая (n=60) — соталол 80 мг×2 р/д (Сот.); одиннадцатая (n=20) — комбинация дигоксин в поддерживающей дозе 0,125 мг×1 р/д, 5 дн./нед. и метопролол 25 мг×2 р/д (Диг.+Мет.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в приложении MS Excel с использованием встроенных функций, а также в программе “STATISTICA 10”. Вычисляли статистическое значение и ошибку среднего значения ($M \pm m$). Для выявления различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. В качестве границы статистической значимости принимали $p < 0,05$. Критерий χ^2 Пирсона использовался как непараметрический метод оценки значимости различий относительных показателей. В качестве границы статистической значимости принимали $p < 0,05$. Определялся относительный риск (ОР). При $ОР > 1$ имеется прямая связь между фактором и исходом. Оценивались показатели 95% доверительного интервала (ДИ) с определением верхней и нижней границы. Если значения границ

находились по одну сторону от 1, то связь между фактором и исходом являлась статистически значимой $p < 0,05$. Определялись: число больных, которых необходимо лечить (NNT), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Результаты

В таблице 1 представлено количество обследованных больных с ПФФП, получающих исходную ААТ.

Причиной выбывания из исследования большей части больных (n=176; 51,7%) были участвовавшие пароксизмы ФП. При этом, у 32,9% (n=112) проведена замена ААП, а у 18,8% (n=64) затянувшийся пароксизм ФП трансформировался в постоянную форму ФП (табл. 2). Через 5 лет 14,1% (n=48) больных продолжали получать исходную ААТ (таким образом, к концу пятого года исследования сформировалась группа оставшихся больных на исходной ААТ) (рис. 1).

По причине развития ПФФП, преобладающее большинство, 9,1% (n=16) было на этапе 3 мес. На первом этапе контроля (2 нед.) не было зафиксировано случаев выбывания больных по причине раз-

Таблица 2

Причины и этапы выбывания больных

Причины выбывания:	Количество выбывших больных (n=):						Всего:	
	2 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	3 года	5 лет	n=	%
Замена ААП	14	12	38	30	8	10	112	32,9%
Операция ЭФИ РЧА	-	18	8	6	-	2	34	10%
Установка ЭКС	2	2	-	-	2	-	6	1,8%
Постоянная форма ФП	-	16	18	14	6	10	64	18,8%
Потеря связи с больным	-	14	-	-	14	8	36	10,6%
Отказ больного от обследования	18	4	-	-	2	2	26	7,6%
Самостоятельно бросили лечение	-	-	2	6	-	-	8	2,4%
Смерть больных	-	-	-	2	2	-	4	1,2%
Суммарно (n=):	34	66	66	58	34	32	290	85,3%
Процент:	10%	19,4%	19,4%	17,1%	10%	9,4%		

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, РЧА — радиочастотная катетерная абляция, ЭКС — электрокардиостимулятор, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Количество больных на соответствующих контрольных точках (%)

Вр. интервалы	2 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	3 года	5 лет
Показатели						
Снижение SDNN	28,6	42,9*	21,4*	22,7*	14,3*	0
Снижение RMSSD	42,9* [#]	21,4* [#]	10,7	9,1	0	0
Снижение Дельта Х	42,9*	28,6*	21,4*	18,2*	28,6*	0
Повышение Амо	57,1*	42,9*	32,1*	31,8*	14,3*	20*

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) к гр. здоровых, [#] — достоверность различий ($p < 0,05$) к гр. контроля.

вития ПФФП. По результатам ретроспективного анализа были получены следующие результаты. На этапе 6 мес. было максимальное количество больных, 31,8% ($n=56$), причем преобладающую часть, 21,6% ($n=38$) составили больные, выбывшие из исследования по причине замены ААП (рис. 2).

Учитывая, что регистрация ЭКГ с целью оценки ВСР у обследованных больных проводилась исходно, то в зависимости от этапов выбывания больных были проанализированы следующие показатели ВСР: SDNN, RMSSD, Дельта Х, Амо. Оценка данных показателей проводилась по отношению к гр. здоровых и контроля. В таблице 3 представлено количество больных (в %) на соответствующих контрольных точках.

У больных, выбывших через 2 нед. от начала исследования, наблюдалось уменьшение RMSSD у 42,9% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых и контроля; Дельта Х у 42,9% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых и контроля, что характеризует снижение парасимпатических влияний на сердце (ПСВС), а также увеличение Амо у 57,1% ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых, что указывает на преобладание СВС.

При ретроспективном анализе гр. оставшихся с гр. больных, выбывших через 2 нед., наблюдалась прямая связь между снижением RMSSD, Дельта Х и возникновением пароксизма ФП. Относительный риск (ОР) развития ФП в 3,9 раза превосходил сохранение синусового ритма (СР) у больных с ПФФП на профилактической ААП с 95% доверительным интервалом (ДИ) от 1,234 до 12,330. Число больных, которых необходимо лечить (NNT), составило 2,241; чувствительность (Se) — 0,429; специфичность (Sp) — 0,917.

Снижение SDNN у 42,9% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых, исходно регистрировалось у больных, выбывших через 3 мес., характеризует уменьшение ВСР. Снижение показателей: RMSSD у 21,4% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых, контроля и Дельта Х у 28,6% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых, характеризует ослабление ПСВС. О преобладании симпатикотонии свидетельствует увеличение Амо у 42,9% больных ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых.

При сравнении гр. оставшихся с гр. больных, выбывших через 3 мес., наблюдалась прямая связь между возникновением пароксизма ФП и снижением: SDNN, где ОР развития ФП в 1,9 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,087 до 3,330; NNT — 2,899; Se — 0,381; Sp — 0,857; Дельта Х, где ОР развития ФП в 2 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,168 до 3,426; NNT — 2,571; Se — 0,333; Sp — 0,917; RMSSD, где ОР развития ФП в 1,9 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,058 до 3,235; NNT — 2,902; Se — 0,286; Sp — 0,917; и повышением Амо, с ОР развития ФП в 1,8 раза превосходящим сохранение СР с 95% ДИ от 1,007 до 3,283; NNT — 3,333; Se — 0,476; Sp — 0,792.

У больных, выбывших через 6 мес., 12 мес. и 3 года, по сравнению с гр. “Здор.” ($p < 0,05$), исходно наблюдалось снижение ВСР, о чем свидетельствовало

уменьшение SDNN у 21,4%, 22,7%, 14,3% больных, соответственно; ослабление PCBC за счет снижения Дельта X у 21,4%, 18,2%, 28,6% больных, соответственно; преобладание СВС на что указывало увеличение Амо у 32,1%, 31,8%, 14,3% больных, соответственно.

При сравнении гр. оставшихся с гр. больных, выбывших через 6 мес., 12 мес. и 3 года наблюдалась прямая связь между возникновением пароксизма ФП и снижением Дельта X, соответственно: через 6 мес., где ОР развития ФП в 1,4 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,053 до 1,852; NNT — 4,065; Se — 0,265; Sp — 0,917; через 12 мес., где ОР развития ФП в 1,3 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,020 до 1,555; NNT — 5,429; Se — 0,239; Sp — 0,917; через 3 года, где ОР развития ФП в 1,2 раза превосходил сохранение СР с 95% ДИ от 1,025 до 1,505; NNT — 5,670; Se — 0,244; Sp — 0,917.

У больных, выбывших из исследования через 5 лет, исходно регистрировалась только симпатикотония. У 20% этих пациентов выявлено увеличение Амо ($p < 0,05$) по сравнению с гр. здоровых. В ходе исследования установлено, что некоторые показатели ВСР, зарегистрированные исходно, наблюдаются у больных, выбывших по причине развития ФП в соответствующий временной интервал (рис. 3).

Показатели: SDNN, RMSSD, Дельта X, Амо, зарегистрированные в гр. оставшихся, не отличались от соответствующих показателей в сравнении с гр. здоровых и контроля. Однако, у больных, выбывших на этапе 2 нед., отмечалось снижение PCBC за счет уменьшения RMSSD и Дельта X у 42,9% ($p < 0,05$) по сравнению с гр. оставшихся. У больных, выбывших из исследования через 3 мес., по сравнению с гр. оставшихся, наблюдалось снижение ВСР, о чем свидетельствовало уменьшение SDNN у 42,9% ($p < 0,05$), а также ослабление PCBC за счет уменьшения Дельта X у 28,6% больных ($p < 0,05$).

Обсуждение

В доступной литературе имеются лишь единичные исследования, которые оценивают эффективность ААТ у больных с ПФФП. У больных, длительно принимающих ААТ, СР удерживается в два раза лучше по сравнению с плацебо, а в течение года сохранение СР на фоне приема амиодарона составляет 69%, соталола — 39%, лаптаконитина гидробромида — 57% [3]. По данным немногочисленных нерандомизированных исследований, эффективность лаптаконитина гидробромида при ПФФП составила 48%, оказавшись более высокой по сравнению с амиодароном и соталолом. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ИБС ($p = 0,53$) [11]. В литературе встречаются отдаленные результаты после радиочастотной катетерной абляции

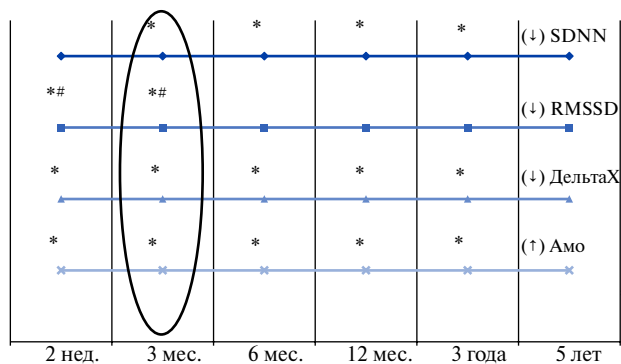


Рис. 3. ВСР у больных с ПФФП, выбывших на этапах исследования. Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) к гр. здоровых, # — достоверность различий ($p < 0,05$) к гр. контроля.

у больных с ПФФП, причем данный метод используется при неэффективности ААТ и часто возникает необходимость повторных вмешательств [3]. ААТ амиодароном в течение полугода с последующим приемом бета-блокаторов после операции Cox-Maze IV у 85% способствует сохранению СР. Не выявлено статистически значимой разницы между эффективностью длительной ААТ амиодароном по сравнению с терапией на протяжении 3-6 мес. после операции Cox-Maze IV [10].

Наше исследование показывает значимость оценки некоторых показателей ВСР для прогнозирования эффективности ААТ. На этапе “2 нед.” нами не было выявлено снижения SDNN. Снижение показателя SDNN было зарегистрировано у больных, выбывших на этапах: “3 мес.”, “6 мес.”, “12 мес.” и “3 года” (рис. 3). Кроме этого, в ходе исследования получено, что на этапе “2 нед.” отсутствовали больные, выбывшие по причине возникновения ПФФП. Соответственно, можно сделать вывод о том, что если исходно регистрируется снижение показателя SDNN, можно прогнозировать высокий риск перехода ПФФП в постоянную форму ФП.

Наибольшей информативностью в отношении развития пароксизма ФП обладали показатели, характеризующие PCBC. Если исходно выявлялось снижение Дельта X и RMSSD, то в ближайшие 2 нед. пароксизм ФП возникал у 7,9% больных, а на третьем мес. — у 15,9% (суммарно за 3 мес. — 23,8%) больных. Отметим, что показатель RMSSD информативен в определении прогноза в течение первых трех мес. от момента исследования, в отличие от Дельта X, снижение которого при первоначальном исследовании определяло неблагоприятный прогноз возможности развития ФП на протяжении 3 лет. По данным наших исследований, у больных, у которых наблюдалось снижение Дельта X и не имелось достоверных изменений показателя RMSSD, пароксизм ФП в 100% случаев заканчивался восстановлением СР с последующей заменой ААТ, перехода в постоянную форму ФП у данных больных зафиксировано не было.

Из показателей, характеризующих СВС, наиболее информативным оказалась Амо. Регистрация повышенной Амо при первоначальном исследовании указывала на риск возникновения у больных ФП на протяжении 5 лет, причем преимущественно с переходом в ПФФП. У всех больных, выбывших по причине установления ПФФП, достоверно отличались только отрицательные (в прогностическом плане) значения Амо. У больных, выбывших из исследования по причине замены ААП достоверно не выделялся ни один показатель, следовательно, изолированное снижение Амо не имеет прогностического значения.

Оценка ВСР важна на этапе подбора ААТ. Если у больных выявляется снижение ПСВС, на что указывает уменьшение Дельта Х и RMSSD, особенно, в сочетании с низким SDNN, отражающим общую вариабельность, то возможность сохранения СР в течение полугода составляет 51,2%.

У лиц, выбывших на контрольной точке “3 мес.”, показатели: SDNN, Дельта Х, RMSSD, Амо имеют наибольшее прогностическое значение в плане развития пароксизма ФП. Отсюда следует, что больные с ПФФП должны проходить обследование — регистрацию показателей ВСР не менее чем 1 раз в 3 мес.,

чтобы заблаговременно предупредить риск развития пароксизма ФП.

Заключение

Согласно проведенному ретроспективному анализу исходных показателей ВСР (SDNN, RMSSD, Дельта Х, Амо), установлено, что:

— снижение общего показателя ВСР — SDNN — в 1,9 раза увеличивает риск развития ФП в течение первых 3 мес.;

— снижение ПСВС за счет уменьшения RMSSD в 3,9 раза увеличивает риск развития ФП в течение первых 2 нед., в 1,9 раза — в течение первых 3 мес.; снижение Дельта Х в 3,9 раза увеличивает риск развития ФП в течение 2 нед., в 2 раза — в течение 3 мес., в 1,4 раза — в течение 6 мес., в 1,3 раза — в течение 12 мес., в 1,3 раза — в течение 3 лет;

— повышение СВС за счет увеличения Амо в 1,8 раза увеличивает риск развития ФП в течение первых 3 мес.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Ardashev AV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YN. National recommendations on risk identification and prevention of sudden cardiac death. Clinical practice. 2012;3;4:1-77. (In Russ.) Ардашев А.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Клиническая практика. 2012;3;4:1-77. doi:10.17816/clinpract341-77.
2. Boytsov SA, Nikulin NN, Yakushin SS, et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease: prevalence, detection and problems of statistics. Russ J Cardiol. 2011;16(2):59-64. (In Russ.) Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. Российский кардиологический журнал. 2011;16(2):59-64. doi:10.15829/1560-4071-2011-2-59-64.
3. Shlyakhto EV. Cardio-vascular diseases in 21st century: new challenges and new solutions. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012;67(5):13. (In Russ.) Шляхто Е.В. сердечно-сосудистые заболевания в XXI веке: новые вызовы и новые решения. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;67(5):13. doi:10.15690/vramn.v67i5.2677.
4. Erlikh AD. A study of the evidence base for using lappaconitine hydrobromide in patients with atrial fibrillation. Cardiology. 2016;3:48-53. (In Russ.) Эрлих А.Д. Изучение доказательной базы использования лаппаконитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2016;3:48-53. doi:10.18565/cardio.2016.3.48-53.
5. Shenasa M, Camm AJ. Management of atrial fibrillation. A practical approach Oxford: University Press. 2015. p. 150. ISBN 978-0-19-968631-5.
6. Kanorsky SG, Kovalenko YuS. Modern pharmacotherapy of atrial fibrillation. Russ J Cardiol. 2017;22(7):171-7. (In Russ.) Канорский С.Г., Коваленко Ю.С. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. Москва. 2017;22(7):171-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-171-177.
7. Ryabykina GV, Sobolev AV. Holter and bifunctional monitoring ECG and blood pressure. — Moscow: publishing house “MEDPRAKTIKA-M”, 2010. p. 320. (In Russ.) Рыбыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: ИД “МЕДПРАКТИКА-М”, 2010. с. 320. ISBN: 978-5-98803-227-4.
8. Weinschenk SW, Beise RD, Lorenz J. Heart rate variability (HRV) in deep breathing tests and 5-min short-term recordings: agreement of ear photoplethysmography with ECG measurements, in 343 subjects. Eur. J Appl Physiol. 2016;116(8):1527-35. doi:10.1007/s00421-016-3401-3.
9. Draghici AE, Taylor J. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. J Physiol Anthropol. 2016;35(1):22. doi:10.1186/s40101-016-0113-7.
10. Revishvili AS, Narda GSh, Rzaev FG, et al. Electrophysiological and clinical predictors of radiochastotnyi pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. Annals of Arrhythmology. 2014;11(1):46-53. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г. и др. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2014;11(1):46-53. doi:10.15275/annaritm.2014.16.
11. Kanorsky SG. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: determination of achievable goal and evaluation of available funds. Cardiology. 2014;2:70-4. (In Russ.) Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. Кардиология. 2014;2:70-4. doi:10.18565/cardio.2014.2.70-74.

ЭКСПРЕССИЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ МИОКАРДЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА

Лебедева А. И.¹, Муслимов С. А.¹, Гареев Е. М.¹, Попов С. В.², Афанасьев С. А.², Кондратьева Д. С.²

Цель. Определить уровни экспрессии MMP-9 и TIMP-2 после интрамиокардиального введения аллогенного биоматериала (БМА) в ишемизированный миокард крыс.

Материал и методы. Использовали 100 крыс породы Вистар, которым осуществляли лигирование коронарной артерии. В опытной группе (n=50) одновременно с коронароокклюзией вводили суспензию БМА в количестве 12 мг. Применяли общегистологические исследования: окраска гематоксилином и эозином, по Маллори; иммуногистохимические (MMP-9, TIMP-2, CD68); морфометрические: определение индекса площади рубца (ИПР), количество MMP-9, TIMP-2, CD68 позитивных клеток; статистические.

Результаты. Показано, что в опытной группе после имплантации БМА наблюдались меньшие, чем в контроле: значения ИПР (в 2,74 раза $p < 0,05 \div < 0,0001$), численность MMP-9⁺ клеток ($p < 0,001$) и макрофагов CD68⁺ ($p < 0,05$), а также манифестация протеолитических процессов и размер зоны поражения. Напротив, количество TIMP-2⁺ клеток в опытной группе был выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0004$).

Заключение. Продукты резорбции аллогенного биоматериала Аллоплант влияют на баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в миокарде после ишемического повреждения. Этот эффект способен оказать значительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и формирование рубца.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):73–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-73-79>

Ключевые слова: биоматериал Аллоплант, инфаркт миокарда, MMP-9, TIMP-2.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Лебедева А. И.* — д.б.н., с.н.с. отдела морфологии, ORCID: 0000-0002-9170-2600, Муслимов С. А. — д.м.н., в.н.с., зав. отделом морфологии, ORCID: 0000-0002-9076-0251, Гареев Е. М. — к.б.н., доцент, с.н.с. лаборатории нейрофизиологии, ORCID: 0000-0002-6561-1892, Попов С. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Кондратьева Д. С. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Jeol02@mail.ru

БМА — биоматериал Аллоплант, ИПР — индекс площади рубца, MMP — металлопротеиназа, TIMP — ингибитор металлопротеиназ.

Рукопись получена 25.09.2017

Рецензия получена 01.12.2017

Принята к публикации 25.12.2017

METALLOPROTEASES AND INHIBITORS EXPRESSION IN MYOCARDIUM UNDER ISCHEMIC CONDITIONS AFTER ALLOGENIC BIOMATERIAL INTRODUCTION

Lebedeva A. I.¹, Muslimov S. A.¹, Gareev E. M.¹, Popov S. V.², Afanasiev S. A.², Kondratieva D. S.²

Aim. To assess the expression of MMP-9 and TIMP-2 after intramyocardial injection of the allogenic biomaterial (AB) into ischemized myocardium in rodents.

Material and methods. One hundred Wistar rodents were used, who underwent ligation of coronary artery. The experiment group (n=50), together with coronary occlusion, received the suspension of AB 12 mg. General histology was applied: hematoxyline and eosine, by Mallori; immune histochemistry (MMP-9, TIMP-2, CD68); morphometry: index of the scar area (ISA), amount of MMP-9, TIMP-2, CD68-positive cells.

Results. It was shown that in the experimental group, after implantation of AB there were lesser than in controls values of ISA (2,74 times, $p < 0,05 \div < 0,0001$), numbers of MMP-9⁺ cells ($p < 0,001$) and macrophages CD68⁺ ($p < 0,05$), as the manifestation of proteolysis and area of lesion. On the contrary, amount of TIMP-2⁺ cells in the experimental group was higher than in the control ($p < 0,0004$).

Conclusion. Resorption of allogenic material (Alloplant) products does influence the balance of metalloproteinases and their inhibitors in the myocardium after ischemic lesion. This effect might influence the processes of myocardial remodelling and scar formation.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):73–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-73-79>

Key words: biomaterial Alloplant, myocardial infarction, MMP-9, TIMP-2.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

¹Russian Center of the Eye and Plastic Surgery of the Ministry of Health, Ufa; ²SRI of Cardiology, Tomskiy National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Lebedeva A. I. ORCID: 0000-0002-9170-2600, Muslimov S. A. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Gareev E. M. ORCID: 0000-0002-6561-1892, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Kondratieva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2997.

Возможность стимуляции кардиомиогенеза постишемического миокарда до сих пор остается актуальной задачей. Как правило, формированию рубца в мышечной ткани способствует стремительное накопление стромальных элементов и низкая

скорость или отсутствие репликации мышечных клеток [1]. Изучение кардиопротекторных механизмов в ишемически поврежденной сердечной мышечной ткани позволяет обосновать и оптимизировать стратегию её восстановления и нивелировать рубец.

В модификациях заживления сердечной мышечной ткани существенную роль играет система цинкзависимых ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММР) и их ингибиторов (TIMP). ММР обуславливают разрушение компонентов межклеточного матрикса, таких как компоненты базальных мембран (коллаген IV типа, ламинин, энтактин, протеогликаны и гликозаминогликаны), коллагены I, II, III типов, фибронектин, нефибриллярные коллагены, эластин и расширение зоны поражения, что связано с прогрессированием коллагеногенеза [2].

В этом аспекте перспективным представляется применение диспергированного аллогенного биоматериала. Продукты биodeградации биоматериала ингибируют профиброгенную клеточную активность и снижают скорость коллагенообразования, тем самым стимулируют клеточные элементы тканевого ложа [3, 4]. В связи с этим, целью исследования явилось определение уровня ММР-9 и его ингибитора TIMP-2 после интрамиокардиального введения биоматериала Аллоплант (БМА) в ишемизированный миокард.

Материал и методы

Экспериментальные исследования с применением БМА были проведены на 100 крысах-самцах породы Вистар массой 0,18–0,25 кг. Все животные были разделены на две группы — контрольную (n=50) и опытную (n=50). Моделирование инфаркта миокарда осуществляли следующим образом: после левосторонней торакотомии в миокарде левого желудочка под внутримышечным наркозом (раствор золетила или телазола) осуществляли перевязку *r. interventricularis paraconalis a. coronarii sin.* путем наложения одного шва “викрил”. Сердце выводили за пределы грудной клетки и накладывали лигатуру на артерию. Рану засыпали антибиотиком и, удалив воздух из грудной полости, послойно зашивали.

В опытной группе лигирование артерии сопровождали введением суспензии БМА в бассейн стенозированной артерии. Суммарное количество введенного вещества составляло 12 мг. Животных выводили из опыта путем инсультации летальной дозы паров эфира через 3, 7, 14, 30, 45 сут. В контрольной и опытной группах на каждую точку исследования использовали по 10 животных.

Регулирующие стандарты. Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации, в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя и руководством по лабораторным животным и альтернативным моде-

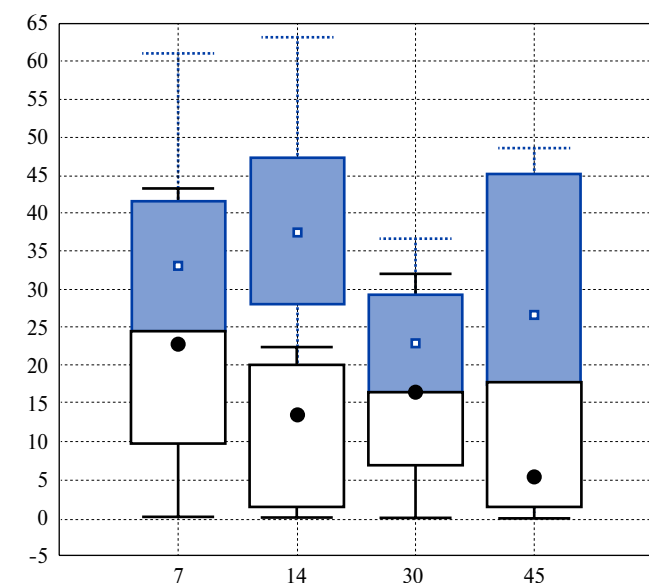
лям в биомедицинских исследованиях [5]. Животные находились в стационарных клетках, индивидуально. В качестве корма был стандартный комбикорм гранулированный полнорационный ПЗК-92. Кормление животных осуществлялось по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводную очищенную воду животным давали без ограничений в поилках.

Биоматериал Аллоплант® разработан в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии” МЗ РФ г. Уфы (руководитель — профессор Э. Р. Мулдашев). Указанный биоматериал изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР № 87901-87 от 22.07.1987г. Для настоящего исследования аллогенный биоматериал был приготовлен из сухожилий крыс по технологии Аллоплант® и диспергирован до размера частиц 50–80 мкм.

Гистологические исследования. Сердца фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори.

Иммуногистохимические исследования. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли: ММР-9, TIMP-2, CD68 в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Площадь окрашивания и суммарную площадь просветов кровеносных сосудов производили в 20 полях зрения каждого образца (n=6) при увеличении ×400. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения и микроскопа AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений Axiovision (Zeiss, Германия).

Морфометрические исследования. С целью определения размера постинфарктного рубца миокарда каждое сердце нарезали поперек на 5 секторов. Из них изготавливали гистологические препараты и подвергали числовой и морфологической обработке. Всего для морфометрического исследования было использовано 500 срезов. Индекс площади рубца (ИПР) сердец крыс измеряли на препаратах, окрашенных по Маллори, с использованием программы ITEM (Olympus) следующим образом: отно-



┌ Min-Max
 □ Квартили 25%-75%
 ● “Опыт” Медианы
 ┌ Min-Max
 ■ Квартили 25%-75%
 □ “Контроль” Медианы

Рис. 1. Изменения ИПР в контрольной и в опытной группах.

Примечание: по оси абсцисс — дни. По оси ординат — ИПР (%).

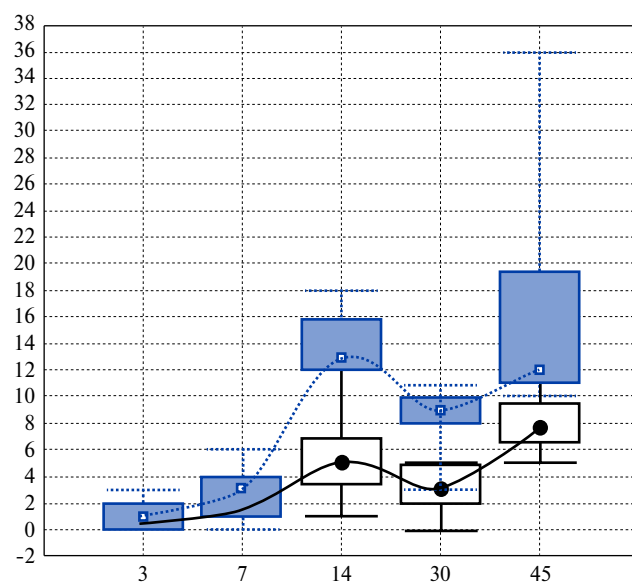
шение площади рубца к площади стенки левого желудочка умножали на 100%.

Осуществлялся подсчет позитивно окрашенных клеток против антител к MMP-9, TIMP-2, CD68 в перифокальных зонах.

Статистика. Структура и характер данных позволяли использовать метод двухфакторного дисперсионного анализа. Анализ данных ИПР осуществлялся с применением непараметрических (ранговых) методов — однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни [6]. Построение диаграммы осуществлялось в программе Statistica 6,0.

Результаты

В контрольной группе ИПР статистически значимо не зависел от сроков наблюдения ($\chi^2=6,3$, $p>0,09$). Однако через 30 дней ИПР оказались значимо меньше, чем через 7-14 сут. после начала эксперимента ($p<0,02$ и $p<0,005$, соответственно). Через 45 сут. не было значимых отличий от всех предшествующих сроков наблюдения ($p>0,45$). Медианы распределения ИПР в контрольной группе на всем протяжении наблюдений имели значения не ниже 20%. После применения БМА значения ИПР также незначимо зависели от сроков наблюдения ($\chi^2=5,7$, $p>0,12$). Однако, как это видно на рисунке 1, значения этого параметра постепенно снижались от начала к концу



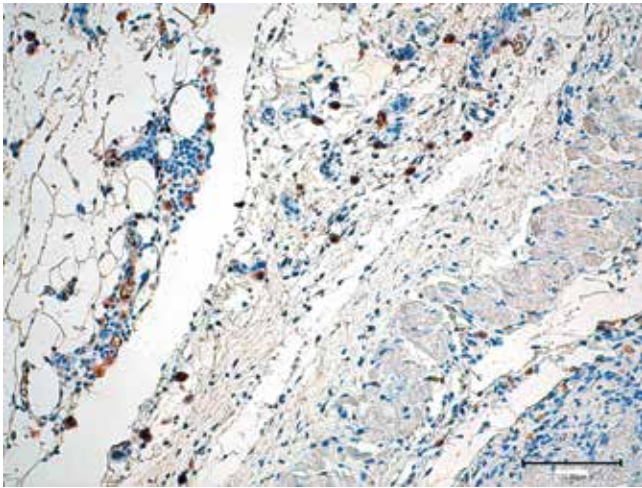
┌ Min-Max
 □ Квартили 25%-75%
 ● Медианы КО+АТ
 ┌ Min-Max
 ■ Квартили 25%-75%
 □ Медианы КО

Рис. 2. Численность MMP-9⁺ клеток в постишемическом миокарде в контрольной группе (синий) и после введения БМА (черный).

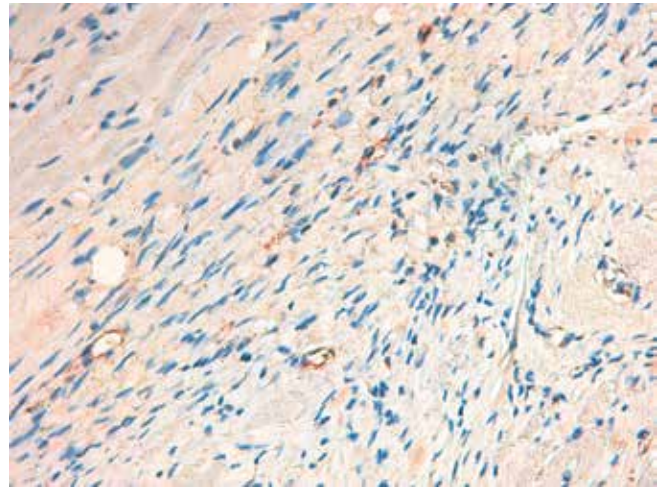
Примечание: по оси абсцисс — “дни”, по оси ординат — количество клеток. ГДИ — границы доверительных интервалов для средних значений площади, $\pm CO$ — стандартная ошибка среднего значения.

наблюдений. Медианы распределения этого параметра через 7 сут. составляли 22,7%, и уже на 14-е сут. значимо ($p<0,02$) снижались до 13,4%, а на 30-е и 45-е сут. до 16% и 5,2% ($p>0,14$ и $p<0,02$, соответственно). Различия между 14-м, 30-м и 45-м днями оказались статистически незначимыми ($p>0,23 \div 0,75$). Выявлено, что нулевые значения ИПР имели место уже на 7-е сут. после коронароокклюзии. Сравнение контрольной и опытной групп в различные сроки наблюдений показали, что ИПР после имплантации БМА в опытной группе на любом сроке статистически значимо меньше ($p<0,05$ — $<0,0001$), чем в контроле. Через 45 сут. наблюдения ИПР в контрольной группе составлял $26,65 \pm 16,1\%$, а в опытной после применения аллогенного биоматериала — $9,72 \pm 10,8\%$, что в 2,74 раза меньше (рис. 1).

Дисбаланс системы “протеолиз-антипротеолиз” при воспалении инициируется нейтрофилами и макрофагами. Ключевую роль играют такие цитокины, как металлопротеазы и их ингибиторы [7]. В контрольной группе во временной период от 3 до 14 сут. наблюдения тенденция к увеличению численности MMP9⁺ клеток была высоко значима, Chi-Square = 80,2 ($p<0,0001$). Различия последовательных значений по критерию Манна-Уитни были статистически

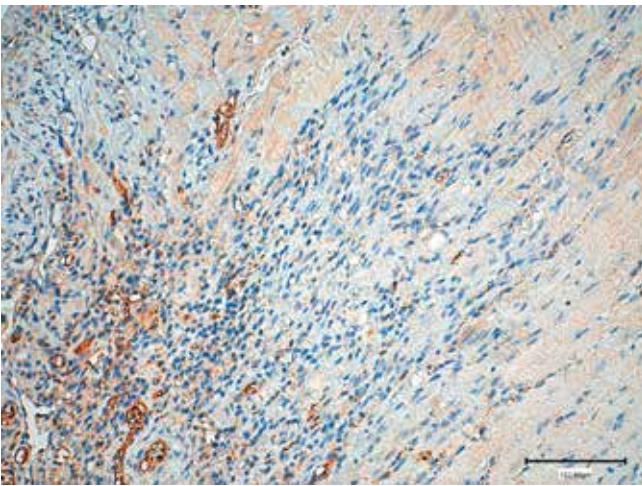


А

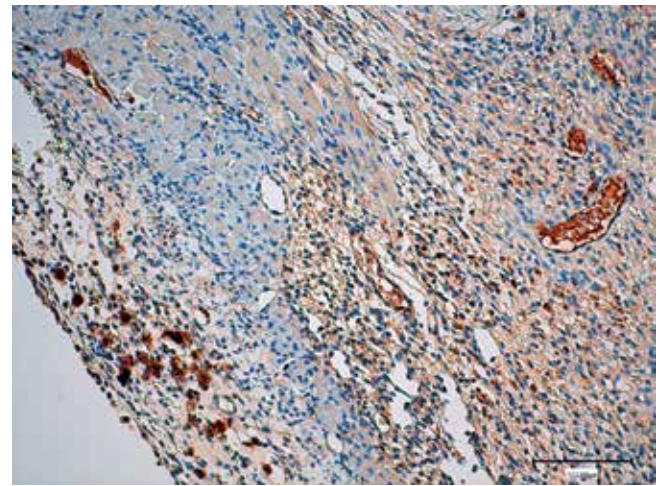


Б

Рис. 3 (А, Б). Реакция MMP-9⁺ в миокарде крысы после: **А** – коронароокклюзии (увел. x400) и **Б** — коронароокклюзии и введения БМА (увел. x600) через 45 сут.
Примечание: непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMP-9⁺ с докраской гематоксилином.



А



Б

Рис. 4 (А, Б). Реакция Timpr-2⁺ в миокарде крысы через 7 суток после: **А** – коронароокклюзии (контрольная группа) и **Б** — коронароокклюзии и введения БМА.
Примечание: непрямой иммунопероксидазный метод выявления Timpr-2⁺ с докраской гематоксилином. Увел. x400.

значимы, включая 3 сут. ($p < 0,003$) и 7 сут. ($p < 0,0001$), кроме 14–45 сут. ($p > 0,35$), где популяция клеток с данным фенотипом поддерживалась и не снижалась.

В опытной группе $\text{Chi-Square} = 57,7$, тенденция к подъему клеток MMP9⁺ была также статистически высоко значима ($p < 0,0001$). По критерию Манна-Уитни все последовательные значения попарно различались ($p < 0,05$). При сравнении контрольной и опытной групп между собой, а не во времени, численность MMP9⁺ клеток в контрольной группе была выше, чем в опытной ($p < 0,001$) по всем срокам наблюдения, кроме 3-го ($p > 0,26$) и 7-го ($p > 0,05$) дней, где происходила ишемически индуцированная острая воспалительная реакция (рис. 2). MMP-9 и TIMP-2 локализовались в цитоплазме клеток. В интерстиции цитокины не определялись (рис. 3, 4).

Фактор численности Timpr-2⁺ клеток и фактор времени в контрольной группе был статистически высоко значим: (Критерий Краскела-Уоллеса) $\text{Chi-Square} = 44,8$, $p < 0,0001$. Различия последовательных значений (критерий Манна-Уитни) статистически значимы ($p < 0,002$ и менее) для всех пар, кроме 7–30 сут. ($p > 0,08$) и 14–45 сут. ($p > 0,48$).

В опытной группе после введения БМА тенденция к подъему и снижению высоко значима ($\text{Chi-Square} = 28,7$, $p < 0,0001$). По критерию Манна-Уитни все последовательные значения в периоды 3–7 сут., 7–14 сут., 3–14 сут. попарно не различались (от $p > 0,06$ до $p > 23$) и держались на достаточно высоком уровне. Через 14 сут. количество Timpr-2⁺ клеток начинало постепенно снижаться ($p < 0,004$ и менее), что соответствовало затуханию пластических процессов в миокарде.

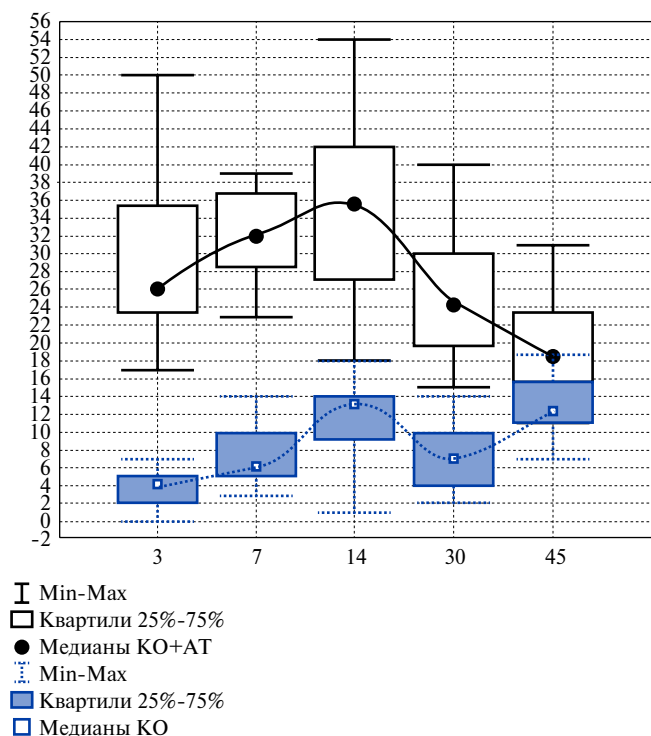


Рис. 5. Численность Timpr-2⁺ клеток в постишемическом миокарде в контрольной группе (синий график) и после введения БМА (черный график).

Примечание: по оси абсцисс — “дни”. По оси ординат — количество клеток. ГДИ — границы доверительных интервалов для средних значений площади, $\pm$ CO — стандартная ошибка среднего значения.

Уровень численности Timpr-2⁺ клеток в опытной группе был выше, чем в контрольной группе, где БМА не применялся ($p < 0,001$ и менее), включая 45 сут. ($p < 0,0004$) (рис. 5).

В контрольной группе тенденция к подъему и последующему спаду численности CD68⁺ макрофагов во временном интервале в целом высоко значима (Критерий Краскела-Уоллеса) Chi-Square = 76,3, ($p < 0,0001$). Различия последовательных значений по критерию Манна-Уитни статистически значимы при $p < 0,04$, включая сроки 30 и 45 сут. и для всех прочих пар ($p < 0,0001$).

В опытной группе после введения БМА Chi-Square = 45,2, ($p < 0,0001$) тенденция к подъему и спаду макрофагов также была в целом высоко значима во времени, что обуславливало течение воспалительной реакции после коронароокклюзии и последующее ремоделирование миокарда. Не различались по критерию Манна-Уитни сроки 3-14 сут. ($p > 0,67$) и 14-30 сут. ($p > 0,15$) при попарном сравнении.

В целом, количество макрофагов CD68⁺ в контрольной группе статистически значимо превышало численность данных клеток в опытной группе в реактивной зоне миокарда а период наблюдения 3-14 сут. ($p < 0,003$ и менее). В период 30-45 сут. в контрольной группе происходило затухание процессов ремодели-

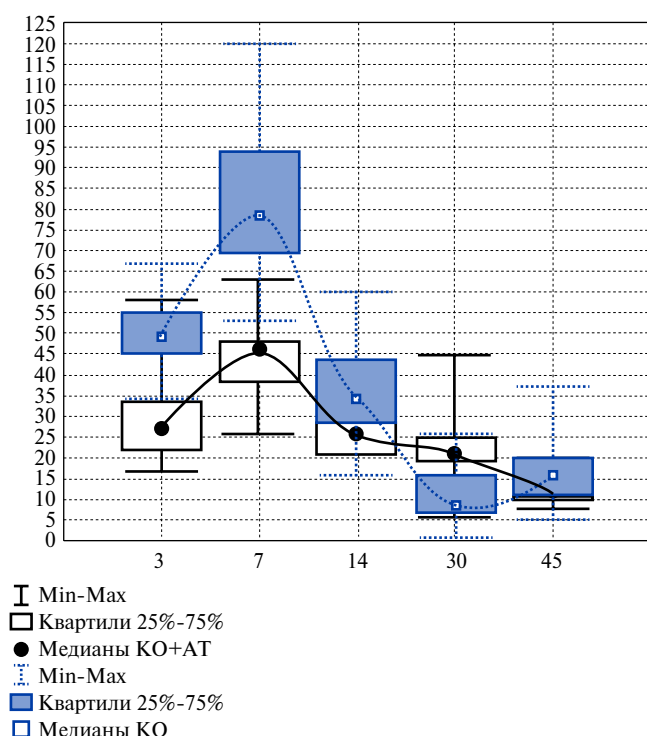


Рис. 6. Количество макрофагов CD68⁺ в миокарде крысы в контрольной группе (синий график) и после введения БМА (черный график).

Примечание: по оси абсцисс — “дни”. По оси ординат — количество клеток. ГДИ — границы доверительных интервалов для средних значений площади, $\pm$ CO — стандартная ошибка среднего значения.

рования миокарда и формирование рубца, что вызвало снижение числа макрофагов в обеих группах ($p > 0,12$) (рис. 6).

Так, в контрольной группе после коронароокклюзии была выражена реакция MMP-9⁺ клеток, что сопровождалось манифестацией протеолитических процессов в ткани и увеличением зоны поражения. В опытной группе после коронароокклюзии и применения аллогенного биоматериала в миокарде превалировала инфильтрация Timpr-2⁺ клетками. Различия секреторной активности металлопротеиназ и их ингибиторов в экспериментальных группах были вызваны различным количественным составом инфильтрирующих макрофагов CD68⁺.

Обсуждение

Известно, что MMP-9 экспрессируется различными клетками соединительной ткани: мезенхимными клетками, фибробластами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, а также гладкомышечными клетками кровеносных сосудов и самими кардиомиоцитами [7]. В данном исследовании цитокин MMP-9 не определялся в мышечных клетках, а секретиrowался преимущественно в цитоплазме макрофагов в грануляционной ткани, которая развивалась на фоне поврежденных кардиомиоцитов в реактивной зоне.

В начальные сроки ишемии (3-7 сут.) в период острого воспаления преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги. На рисунке 2 показано, что численность ММР-9⁺ клеток в опытной и контрольной группах практически не отличались в реактивной зоне повреждения. В период 14-45 сут., происходило накопление клеток пролиферативной фазы воспаления, связанных с миграцией макрофагов, фибробластов, миофибробластов. Численность ММР-9⁺ клеток в контрольной группе значительно превышала количество данных клеток в опытной группе. Можно считать, что клетками ответственными за секрецию ММР-9 в настоящем исследовании являются макрофаги.

Металлопротеиназы всегда рассматривались как ферменты деградации межклеточного матрикса. Однако ММР-9 является профиброгенным фактором, поскольку обеспечивает процессинг латентной формы TGF- β , переводя его в активную форму, инициирующую рост соединительной ткани [8-10]. Повышенный уровень синтеза ММР-9 макрофагами в миокарде может указывать на интенсивный фибриллогенез в зоне ишемии, формирование и экспансию рубца (рис. 1).

Большое количество исследований посвящено изучению активации и ингибированию MMPs во внеклеточном матриксе при деструктивных заболеваниях миокарда с целью разработки фармакологических способов снижения фибропластических процессов и стимуляции пролиферативной активности кардиомиогенных клеток. Гомеостаз внеклеточного матрикса в сердечной мышечной ткани зависит от баланса металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [11].

TIMP-2 обладает свойствами, присущими всем TIMPs ингибирующим MMPs, формируя нековалентные комплексы с активными ферментами. Помимо этого, известна роль семейства TIMP оказывать антиапоптотический эффект, тем самым способствовать росту и выживаемости тканеспецифических клеток [12]. У TIMP-2 нокаут-мышей выявлен ряд патологий, заключающийся в нарушениях миогенеза скелетной мышечной ткани, формирования миоцита и миофибриллогенеза [13]. Поэтому, низкая доля ИПР в опытной группе, по сравнению с контрольной,

может быть связана с высоким содержанием TIMP-2, оказывающим гистопротекторный эффект в поврежденном миокарде. В связи с этим, не отрицается роль кардиомиогенеза на фоне низкой фибробластической активности, индуцированной аллогенным биоматериалом.

Установленная корреляция между изменением баланса протеолитической активности ММР-9/TIMP-2 и накоплением внеклеточного матрикса согласуется с данными других исследователей [14].

Известно, что металлопротеиназы и их ингибиторы секретируются клетками соединительной ткани, где ключевыми участниками являются, в том числе и макрофаги [15]. Поэтому, мы допускаем возможность взаимозависимости численности макрофагов с количеством ММР-9 — позитивных клеток. В настоящем исследовании обнаружено, что положительная корреляция ММР-9⁺ клеток и CD68 макрофагов согласуется со степенью выраженности рубца миокарда (ИПР в 2,7 раз выше в контрольной группе, чем в опытной). Макрофаги являются полиморфной клеточной популяцией, фенотип которых определяется сигналами микроокружения. В опытной группе после использования БМА продукты его биodeградации помимо антифиброгенного эффекта [4] создают определенное микроокружение [16], которое индуцирует выработку TIMP-2 воспалительными клетками.

Причем, макрофаги с фенотипом M2 секретируют металлопротеиназы [17], а биоматериал Аллоплант стимулирует миграцию M1-макрофагов с провоспалительной направленностью, являющихся антагонистами спектра противовоспалительных монокинов [18].

Заключение

Продукты резорбции аллогенного биоматериала Аллоплант влияют на баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемически поврежденном миокарде. Этот эффект способен оказать значительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и формирование рубца.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Foglia MJ, Poss KD. Building and re-building the heart by cardiomyocyte proliferation. Development. 2016;143:729-40. doi:10.1242/dev.132910.
2. Toba H, Cannon PL, Yabluchanskiy A, et al. Transgenic overexpression of macrophage matrix metalloproteinase-9 exacerbates age-related cardiac hypertrophy, vessel rarefaction, inflammation, and fibrosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312(3):375-83. doi:10.1152/ajpheart.00633.2016.
3. Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Experimental modeling of the process of chronic inflammation and fibrosis. Biomedicine. 2014;4:114-23. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза. Биомедицина. 2013;4:114-23.
4. Lebedeva AI. Spongiform biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle. Russyskiy bioterapevticheskiy journal. 2014;4(13):37-44. (In Russ.) Лебедева А.И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. Российский биотерапевтический журнал. 2014;4(13):37-44.
5. Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. Karkishchenko NN, Grachev SV. M.: Profile-2C. 2010: p.358. (In Russ.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2с. 2010: с. 358.
6. Gareev EM. A short review of the basic methods of mathematical and statistical processing of medical and biological information 2009. Ufa: Bashkortostan: p. 334. (In Russ.) Гареев Е.М. Краткий обзор базовых методов математико-статистической обработки медико-биологической информации 2009. Уфа: Башкортостан: с. 334.

7. Adamcova M, Potacova A, Popelova O, et al. Cardiac remodeling and MMPs on the model chronic daunorubicin — induced cardiomyopathy in rabbit. *Physiol. Res.* 2010;59:831-6.
8. Chiao YA, Ramirez TA, Zamilpa R, et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice. *Cardiovasc Res.* 2012;96:444-55. doi:10.1093/cvr/cvs275.
9. LeBert DC, Squirrell JM, Rindy J, et al. Matrix metalloproteinase 9 modulates collagen matrices and wound repair. *Development.* 2015;142(12):2136-46. doi:10.1242/dev.121160.
10. Milyakova MN, Ponomarev YV, Gribkova OV, et al. Functional properties of macrophages during the interaction with implants for hernioplasty. *Modern problems of science and education.* 2016;3:1-9. (In Russ.) Миякова М.Н., Пономарева Ю.В., Грибкова О.В. и др. Функциональные особенности макрофагов при взаимодействии с имплантатами для герниопластики. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;3:1-9. doi:10.17513/spno.24856.
11. Bahudhanapati H, Zhang Y, Sidhu SS, Brew KJ. Phage Display of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2): identification of selective inhibitors of collagenase-1 (metalloproteinase 1 (mmp-1)). *Biol Chem.* 2011;286(36):31761-70. doi:10.1074/jbc.M111.253328.
12. Lee EJ, Kim HS. The anti-inflammatory role of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in lipopolysaccharide-stimulated microglia. *J Neuroinflammation.* 2014;11:116. doi:10.1186/1742-2094-11-116.
13. Lluri G, Langlois GD, Soloway PD, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) regulates myogenesis and beta1 integrin expression in vitro. *Exp. Cell Res.* 2008;314:11-24. doi:10.1016/j.yexcr.2007.06.007.
14. Liu J, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;148:355-420. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.003.
15. Prutkin EV, Sepp AV, Tsybikov NN. Features of the synthesis of matrix metalloproteinase-9 in the lungs with the development of distress syndrome in the experiment. *Bulletin East-Siberian scientific centre of the Russian Academy of medical Sciences.* 2013;1(89):121-24. (In Russ.) Пругкина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Особенности синтеза матричной металлопротеиназы-9 в легких при развитии дистресс-синдрома в эксперименте. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2013;1(89):121-4.
16. Lebedeva AI. Regulation of parenchymal-stromal relationship for the correction of defects of skeletal muscle allogenic biomaterial. *Experimental and clinical dermatocosmetology.* 2014;1:51-6. (In Russ.) Лебедева А.И. Регуляция паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при коррекции дефектов скелетной мышцы аллогенным биоматериалом. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2014;1:51-6.
17. Jager NA, de Vries BMW, Hillebrands JL, et al. Distribution of Matrix Metalloproteinases in Human Atherosclerotic Carotid Plaques and Their Production by Smooth Muscle Cells and Macrophage Subsets. *Mol Imaging Biol.* 2016;18:283-91. doi:10.1007/s11307-015-0882-0.
18. Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Morphological features of macrophages and their cytokine profile in the regeneration of skeletal muscle plastic surgery allogenic spongy biomaterial. *Cytokines and inflammation.* 2015;14(1):27-33. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом. *Цитокины и воспаление.* 2015;14(1):27-33.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Харлап М. С.¹, Мясников Р. П.¹, Павлунина Т. О.¹, Береговская С. А.¹, Соничева Н. А.², Мершина Е. А.³, Давтян К. В.¹

Клинический случай демонстрирует кардиологический фенотип болезни Фабри — редкого наследственного заболевания, сцепленного с женским полом. Описана клиническая манифестация болезни Фабри у пациентки женского пола нарушениями ритма сердца в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Изложены особенности дифференциальной диагностики, тактики ведения и показания к генетической диагностике и назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):80–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-80-83>

Ключевые слова: болезнь Фабри, фибрилляция предсердий, ЭКГ, гипертрофическая кардиомиопатия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия; ²Научный комитет Генетической Лаборатории "Health in Code", Ла Корунья, Испания; ³Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. Отдела

клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Павлунина Т. О. — к.м.н., врач-кардиолог, 1-ое кардиологическое отделение, ORCID: 0000-0002-0514-9176, Береговская С. А. — зав. 1-ым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0192-186X, Соничева Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7766-1251, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделом рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ МНОЦ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kharlapmaria@yahoo.com, MKharlap@gnicpm.ru

ИМТ — индекс массы тела, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная терапия, НК — недостаточность кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 04.06.2018

Рецензия получена 19.06.2018

Принята к публикации 26.06.2018

CARDIAC PHENOTYPE OF FABRY DISEASE

Kharlap M. S.¹, Myasnikov R. P.¹, Pavlunina T. O.¹, Beregovskaya S. A.¹, Sonicheva N. A.², Merschina E. A.³, Davtyan K. V.¹

Clinical case demonstrates a cardiovascular phenotype of Fabry disease — rare inherited disorder, linked with female sex. Clinically manifest Fabry disease is described in female patient with paroxysmal atrial fibrillation. The specifics of differential diagnostics described, as of management, and indications for genetic diagnostics and prescription of genotype-specific enzyme replacement therapy.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):80–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-80-83>

Key words: Fabry disease, atrial fibrillation, electrocardiography, hypertrophic cardiomyopathy.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific Committee of the Genetic Laboratory "Health in Code", La Corugna, Spain; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Pavlunina T. O. ORCID: 0000-0002-0514-9176, Beregovskaya S. A. ORCID: 0000-0002-0192-186X, Sonicheva N. A. ORCID: 0000-0001-7766-1251, Merschina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

Нарушения ритма и проводимости сердца — частые клинические симптомы у пациентов на приеме у кардиолога. Однако, в ряде случаев, они приводят к диагностике редких заболеваний. Цель презентации клинического случая — подчеркнуть важность ЭКГ-диагностики в принятии решения о дальнейшей тактике ведения.

Пациентка К., 1964 г.р. обратилась к кардиологу ФГБУ "НМИЦПМ" МЗ РФ с жалобами на низкую толерантность к физическим нагрузкам, общую слабость, быструю утомляемость, периодически возникающее головокружение; приступы неритмичного сердцебиения, возникающие без четкой связи с провоцирующими факторами, зарегистрированные на ЭКГ как фибрилляция предсердий (ФП), купиру-

ющиеся внутривенным введением новокаинамида; ощущение дискомфорта в области сердца практически постоянного характера; эмоциональную лабильность. Семейный анамнез: отец умер в возрасте 58 лет внезапно, мать не страдает ССЗ, сестра и племянник — здоровы. Гинекологический анамнез без особенностей. Детей нет. Аллергологический анамнез неотягощен. Работает на дому. Работа связана с анализом данных. При объективном осмотре: состояние средней тяжести, ИМТ 22.49. Отеков нет, костная, дыхательная система без патологии, явлений НК нет, границы относительной тупости сердца расширены влево на 2 см, систолический шум на верхушке, ЧСС 60 уд./мин, АД 110/70 мм рт.ст. Склонность к артериальной гипотонии. Часто отмечала явления диспеп-

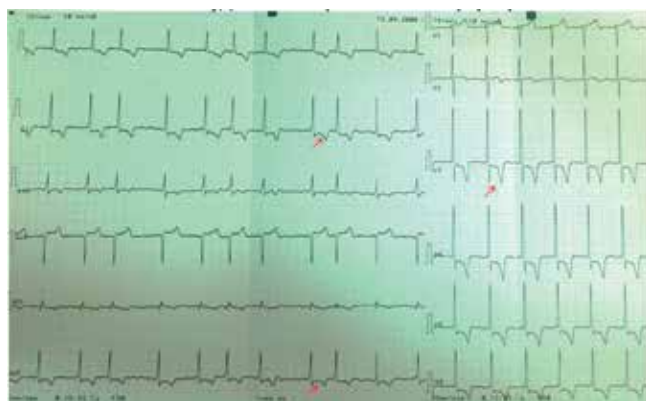


Рис. 1. ЭКГ пациентки К.

Примечание: ритм: фибрилляция предсердий с ЧСЖ 70-90 уд./мин. Отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, aVF, V2-V6, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка верхушечно-боковой локализации.

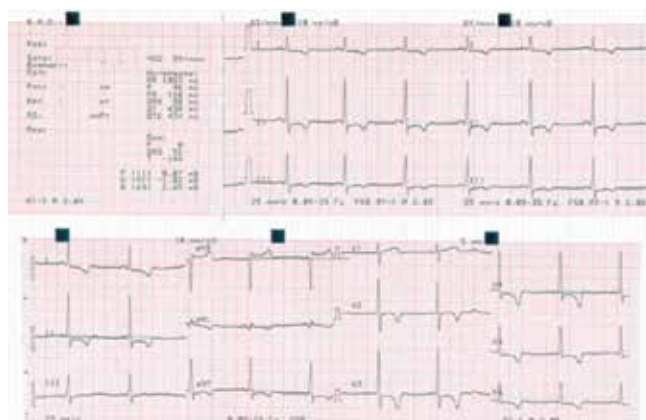


Рис. 2. ЭКГ пациентки К.

Примечание: ритм синусовый, ЧСС 60 уд./мин. Отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, aVF, V2-V6, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Анамнез пациентки К.				
Дата	2011-2012гг	2013г	2015г	2017г
Приступы фибрилляции предсердий			ОНМК	
ЭКГ ЭхоКГ	признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, отрицательные зубцы Т и депрессия сегмента ST II, III, aVF, V4-V6 масса миокарда ЛЖ 116 г/м ²	масса миокарда ЛЖ 200 г/м ²		
Лечение	бета-адрено-блокаторы, ингибиторы обратного захвата серотонина	подбор ААТ — сотагексал	антикоагулянты	операция криоабляция легочных вен

Рис. 3. Анамнез заболевания пациентки К.



Рис. 4. Классификация болезни Фабри.

сии, органы пищеварения без патологии. Мочеполовая система без особенностей. Эмоционально лабильна, плаксива. ЭКГ с приступом фибрилляции предсердий и при купировании аритмии представлены на рисунках 1 и 2. Данные анамнеза представлены на рисунке 3. В лабораторных анализах крови и мочи — без патологии. Уровень электролитов и гормонов щитовидной железы крови в пределах нормы. При проведении эхокардиографии в динамике отмечалось умеренное расширение полости левого предсердия, митральная регургитация 2 ст., признаки умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка (МЖП 1,3-1,4 см) без расширения полости и без нарушения сократительной способности миокарда.

Учитывая пароксизмальные нарушения ритма сердца у пациентки и ЭКГ-критерии, характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка, при

отсутствии анамнестических данных о наличии артериальной гипертензии, было рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастированием для исключения диагноза гипертрофической кардиомиопатии [1]. МРТ сердца с гадолинием проведена в ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Заключение: картина симметричной умеренно выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (в том числе папиллярных мышц) без повышения индексированной массы миокарда и без признаков очагового интрамиокардиального фиброза, митральная регургитация 2 ст., умеренная дилатация левого предсердия.

Несмотря на наличие умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка по данным визуализирующих методов, обращало на себя внимание наличие инвертированных глубоких зубцов Т на ЭКГ в отве-

дениях II, III, aVF, V2-V6, что характерно для пациентов с кардиомиопатиями [2]. Пациентке было рекомендовано проведение генетического тестирования для уточнения патогенеза гипертрофии миокарда и исключения метаболических форм кардиомиопатий, от которого на тот момент пациентка воздержалась. Был выставлен диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия (неуточненная). Нарушения ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. CHA₂DS₂Vasc — 2. НК 0. Вестибулопатии. Дорсопатии. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым и мышечно-тоническим синдромом в шейном и грудном отделе. Астено-невротический синдром. Рекомендована терапия бета-адреноблокаторами, ингибиторами обратного захвата серотонина.

В дальнейшем у пациентки участились пароксизмы фибрилляции предсердий, был продолжен подбор профилактической антиаритмической терапии препаратами разных классов без выраженного клинического эффекта, рекомендована терапия антикоагулянтами. Пациентка перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средне-мозговой артерии по ишемическому типу, кардиоэмболический вариант. Учитывая прогрессирование нарушений ритма сердца и неудовлетворительную переносимость приступов аритмии (EHRA III), проведена криобаллонная абляция устья легочных вен без выраженного клинического эффекта, что потребовало дальнейшего подбора профилактической антиаритмической терапии. В этот же период времени пациентка дала информированное согласие на проведение генетического тестирования с использованием метода секвенирования нового поколения с применением панели 17 основных генов, отвечающих за развитие гипертрофической кардиомиопатии, включающих: *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*, *PLN* [http://www.healthincode.com/en/cardiovascular-genetics/cardiomyopathies/hypertrophic/#basicomch]. Выявлена мутация в гене *GLA* с гетерозиготным носительством (NP_000160.1:p.Gln279Lys, NM_000169.2:c.835C>A, NC_000023.10:g.100653522G>T), ассоциированная с развитием болезни Фабри, X-сцепленного мультигенного заболевания, поражающего носителей мужского и женского рода. Данный вариант считается патогенным. Есть данные о его косегрегации с болезнью и отсутствует информация о его наличии в общей популяции. Вовлечение в процесс сердца было отмечено у большого числа пациентов с данной мутацией. Данный вариант был описан в научных публикациях (включая функциональные исследования) и в общественных базах данных (HGMD, Fabry-database.org) в ассоциации с болезнью Фабри.

Жалобы пациентки на хроническую усталость, сниженный психоэмоциональный фон, неспецифические кишечные проявления могут быть отнесены к ранним клиническим проявлениям болезни Фабри [3]. Данные неспецифические жалобы часто предъявляют пациенты с нарушениями ритма сердца, что характеризует лабильность вегетативной нервной системы у данной категории больных. При прицельном сборе анамнеза выяснилось, что нейропатические боли; акропарестезии, усиливающиеся при стрессе и физической нагрузке, перемене температуры, характерные для болезни Фабри, беспокоили пациентку в детстве и юности.

В дальнейшем выставлен диагноз: Болезнь Андерсона-Фабри с поражением сердца, нервной системы. Нарушения ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Риск по шкале CHA₂DS₂Vasc 4 б. острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой средне-мозговой артерии по ишемическому типу, кардиоэмболический вариант. ХСН 2 ст., 2 ФК по NYHA. Вестибулопатии. Дорсопатии. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым и мышечно-тоническим синдромом в шейном и грудном отделе. Астено-невротический синдром.

Первоначально болезнь Фабри считалась X-сцепленным рецессивным заболеванием, поражающим только носителей мужского пола, гемизигот. Однако сейчас это заболевание считается X-сцепленным заболеванием, которое также поражает женщин с серьезными жизне-угрожающими проявлениями, нуждающимися в медицинской коррекции. Болезнь Фабри — лизосомальная болезнь накопления, связанная с дефицитом фермента альфа-галактозидазы А вследствие мутаций в гене *GLA*, локализованном на X хромосоме (X — сцепленное наследственное заболевание — Xq21.3-q22.0). Дефицит фермента альфа-галактозидазы А ведет к накоплению сфинголипидов, преимущественно глоботриазилкерамида (Gb3) различными клетками человека [3]. Классификация болезни Фабри представлена на рисунке 4 [3, 4]. В настоящее время разработана генотип-специфическая терапия болезни Фабри, направленная на замещение фермента. Фермент-заместительная терапия назначена пациентке на основании последних международных рекомендаций [5].

Следует обратить внимание, что, несмотря на стертую клиническую картину и небольшую степень гипертрофии миокарда левого желудочка, ЭКГ-фенотип указывал на наличие у пациентки гипертрофической кардиомиопатии, и последовательный диагностический поиск привел к уточнению этиологии заболевания. Однако применение генетической диагностики на более раннем этапе могло бы привести к применению патогенетического лечения до появления церебральных осложне-

ний. Курация пациентов с критериями гипертрофической кардиомиопатии требует проведения своевременной генетической диагностики, а также скрининга на болезнь Фабри. Ранняя диагностика болезни Фабри приведет к назначению генотип-специфической фермент-заместительной терапии

с целью снижения скорости прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература:

1. Lyon A, Ariga R, Minchole A, et al. Distinct ECG phenotypes identified in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning associate with arrhythmic risk markers. *Front Physiol.* 2018;13;9:213. doi:10.3389/fphys.2018.00213.
2. Pelto H, Owens D, Drezner J, et al. Electrocardiographic findings suggestive of cardiomyopathy: what to look for and what to do next. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(2):77-85. doi:10.1249/JSR.0b013e3182874abb.
3. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;22;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30.
4. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-164. doi:10.1681/ASN.2016090964.
5. Ortiz A, Germain GP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ

Богданов М. А.^{1,2}, Картак В. М.^{1,2}, Думчиков А. А.¹, Фабарисова А. И.¹

Проведена статистическая оценка информативности биометрических признаков, выделенных из электрокардиограмм. Было установлено, что амплитудные и временные признаки PQST-областей электрокардиограмм обладают достаточно большой дисперсией и трудно разделяются. Для надежной биометрической идентификации личности требуется пространство таких признаков достаточно большой размерности. На основании существующих признаков были сгенерированы новые признаки методом бутстреп. Новые признаки показали гораздо меньшую дисперсию. Было показано, что надежная идентификация личности возможна при совместном использовании значений амплитуды в S- и T-областях кардиоцикла.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):84–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-84-91>

Ключевые слова: биометрическая идентификация личности, электрокардиограмма.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ ВО Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Россия.

Богданов М. А.* — доцент кафедры прикладной информатики, к.б.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, ORCID: 0000-0003-1775-5920, Картак В. М. — профессор кафедры прикладной информатики, д.ф.-м.н., зав. кафедрой защиты информации, ORCID: 0000-0001-8167-829X, Думчиков А. А. — студент Института исторического и правового образования, ORCID: 0000-0001-9227-4241, Фабарисова А. И. — аспирант кафедры прикладной информатики, ORCID: 0000-0002-4426-1750.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
bogdanov_marat@mail.ru

ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 05.11.2017

Рецензия получена 09.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

STATISTICAL ASSESSMENT OF BIOMETRICAL SIGNS BY ELECTROCARDIOGRAPHY

Bogdanov M. A.^{1,2}, Kartak V. M.^{1,2}, Dumchikov A. A.¹, Fabarisova A. I.¹

Statistical analysis performed, of the informativity of biometric signs of electrocardiogram. It was found that amplitude and time parameters of PQST areas of electrocardiograms show enough dispersion and are not easily distinguished. For reliable biometric personal identity identification quite a range of such signs is needed. Based on the known signs, novel signs were formulated via the bootstrap method. The novel signs presented much lower dispersion. It was found, that reliable identification of personality is possible with combined usage of the amplitudes in S- and T-areas of cardiocycle.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):84–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-84-91>

Key words: biometric personal identity, electrocardiogram.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

¹M. Akumulla Bashkir State Pedagogic University, Ufa; ²Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russia.

Bogdanov M. A. ORCID: 0000-0003-1775-5920, Kartak V. M. ORCID: 0000-0001-8167-829X, Dumchikov A. A. ORCID: 0000-0001-9227-4241, Fabarisova A. I. ORCID: 0000-0002-4426-1750.

В начале 2000-х годов было установлено, что в электрокардиограммах (ЭКГ) содержатся инвариантные признаки, не зависящие от физического и психоэмоционального состояния человека, позволяющие осуществлять биометрическую идентификацию личности [1, 2]. Считается, что ЭКГ практически невозможно подделать [1].

Несмотря на большие перспективы идентификации личности по ЭКГ существует ряд проблем. В частности, нет единого мнения относительно того, какие биометрические признаки лучше использовать для идентификации.

Существующие на сегодняшний день методы идентификации личности по ЭКГ можно разделить на две группы: те, которые используют характерные точки

ЭКГ (fiducial marks) и те, которые их не используют. К первой категории методов можно отнести подходы, использующие временные, амплитудные и морфологические особенности электрокардиосигнала, ко второй — методы, основанные на анализе автокорреляционных, фазовых и частотных свойств ЭКГ [1].

Временные признаки. Чаще всего используются временные признаки, включающие длительность различных фаз кардиоцикла (рис. 1) и временные интервалы между ними, иногда используются расстояния между R-пиками [3].

Амплитудные признаки. Ряд авторов указывает на межличностную вариабельность амплитуды пиков кардиоцикла, измеренных относительно R-пика (рис. 2) [1, 4].

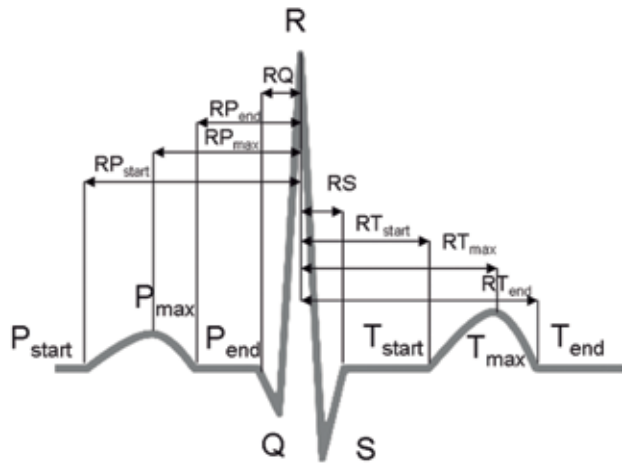


Рис. 1. Временные признаки, выделенные из кардиоцикла [1].

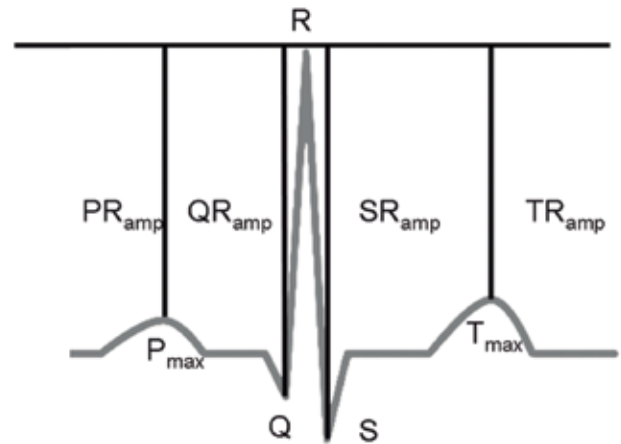


Рис. 2. Амплитудные признаки, измеренные относительно R-пика [1].

Морфологические признаки. Морфологические признаки несут информацию о форме как всей ЭКГ в целом, так и образующих ее P-QRS-T — интервалов. Самым простым способом выделения таких признаков является усреднение величин, полученных из характерных интервалов кардиоцикла, которые были отцентрированы по R-пикам [5-7]. Некоторые исследователи предлагают использовать в качестве биометрических признаков углы наклона между сегментами, например, между сегментами ST и RS [3].

Подходы, не использующие характерные точки. Временные, амплитудные и морфологические признаки требуют тщательного выявления характерных точек, при этом полученные результаты зависят от процедуры распознавания. Преодолеть эти ограничения можно с помощью методов, не предполагающих использования характерных точек.

Признаки, основанные на автокорреляции. Первая подобная работа была выполнена Платаниотисом и Хацинакосом [8]. Авторы случайным образом отбирали 5 секундный интервал из ЭКГ и оценивали ее нормированную автокорреляцию. Исследователями были выявлены биометрические признаки, инвариантные к временному сдвигу.

Анализ фазового пространства. Фанг установил, что анализ фазовой траектории нормализованных по амплитуде ЭКГ с задержкой (4-36 мс) позволяет выявлять ранее не известные биометрические признаки [9].

Исследование частотных характеристик сигнала. Некоторые авторы сосредоточили свое внимание на изучении частотных характеристик ЭКГ. При выделении биометрических признаков из ЭКГ они использовали такие методы, как линейное предсказательное кодирование, преобразование Гильберта-Хуанга, вейвлет-преобразование, быстрое преобразование Фурье и другие [1].

Отбор признаков. Количество признаков, выделенных из ЭКГ, обычно бывает избыточным [1]. Это может стать проблемой для приложений реального времени. Для уменьшения размерности признакового пространства можно использовать метод главных компонент или линейный дискриминантный анализ. Кроме того, ряд авторов предлагает использовать дискретное преобразование Фурье и дискретное вейвлет-преобразование [1].

Классификаторы. В задачах распознавания образов целью классификации является корректное сопоставление вектора признаков некому конкретному объекту. Существует целый ряд методов, использующихся для классификации ЭКГ.

Методы, основанные на определении расстояния. Для нахождения расстояния между векторами признаков можно использовать Евклидову норму, минимальное расстояние Махаланобиса или метод максимизации правдоподобия [1]. Некоторые авторы для сравнения векторов признаков используют максимальную корреляцию между двумя сигналами [1].

Нейронные сети. С математической точки зрения нейронная сеть — это некая функция, которая определенным образом разделяет объекты в многомерном пространстве. Это обстоятельство делает нейронные сети излюбленным инструментом для специалистов, занятых в области распознавания образов. Ряд исследователей предлагает использовать разновидность нейронных сетей — многослойный перцептрон для классификации ЭКГ [10].

Подытожив вышесказанное, можно сказать, что выбор тех или иных признаков, выделенных из ЭКГ, является предметом научной дискуссии. Признаки, основанные на геометрии кардиоцикла, имеют свои достоинства и недостатки. То же самое можно сказать и про признаки, учитывающие частотные характеристики электрокардиосигнала. Использование большого количества признаков повышает надежность

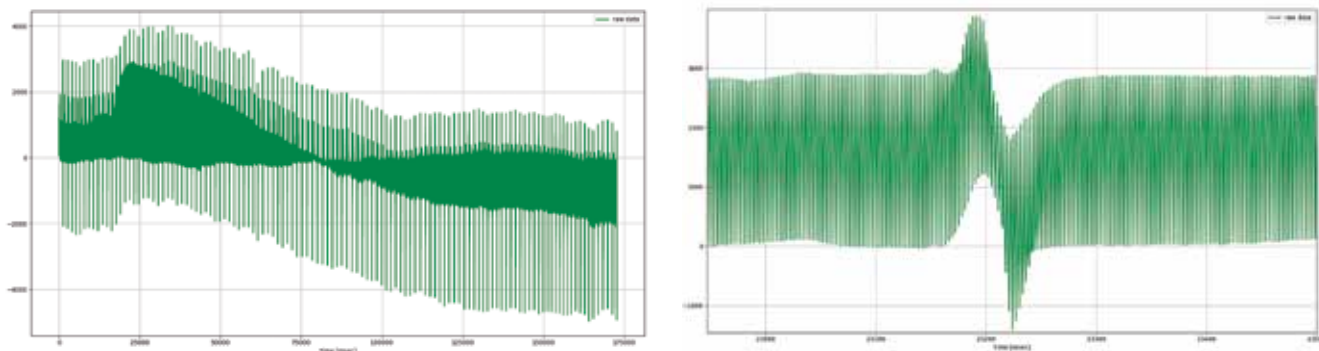


Рис. 3. Первое отведение электрокардиосигнала. Частота дискретизации 1000 Гц.

классификации, однако оборачивается большими накладными расходами. При реализации биометрических алгоритмов реального времени желателен некий компромисс между надежностью распознавания и вычислительной эффективностью. Анализ литературы показал, что вопрос выбора тех или иных биометрических признаков обычно рассматривается авторами вскользь, без количественного обоснования выбора тех или иных признаков, выделенных из электрокардиосигнала.

Цель исследования

В предлагаемой работе предпринимается попытка оценить степень информативности различных признаков ЭКГ и попытаться обосновать их применимость для биометрической идентификации. При этом мы исходили из предположения о том, что не все признаки одинаково информативны и применимы для биометрической идентификации личности. Мы остановились на амплитудных и временных признаках, используемых многими авторами в своих исследованиях. Наша работа предполагала получение выборки оцифрованных ЭКГ, ее предварительную обработку, деление электрокардиосигнала на фрагменты, центрирование фрагментов по R-пикам, выделение P, Q, S, T-точек на отцентрированных фрагментах. В качестве признаков будут выступать значения амплитуды и времени этих точек. Далее следует статистическая обработка полученного материала с целью выявления наиболее информативных признаков.

Исходные данные

При проведении исследований была использована база данных оцифрованных ЭКГ (Physikalisch-Technische Bundesanstalt, PTB), предоставленная профессором кардиологического отделения университетской клиники имени Бенджамина Франклина в Берлине, Германия, Михаэлем Оефом (Michael Oeff) Национальному институту метрологии Германии в рамках проекта PhysioNet [11]. PTB содержит

549 образцов ЭКГ, измеренных у 290 испытуемых в возрасте от 17 до 87 лет. Большинство испытуемых страдали различными нарушениями сердечно-сосудистой системы, контрольная группа включала в себя 51 здорового испытуемого. В предлагаемом исследовании были использованы ЭКГ контрольной группы исследования ($n=51$). Каждая запись ЭКГ включала в себя 12 обычных отведений (i, ii, iii, avr, avl, avf, v1, v2, v3, v4, v5, v6) и три отведения Франка (vx, vy, vz). Частота дискретизации составляла 1 кГц, разрядность — 16 бит в диапазоне напряжений $\pm 16,384$ mV.

Методика исследования

Предварительная обработка сигнала. Многие авторы предлагают перед выделением признаков из электрокардиосигнала провести его предварительную обработку. Это делается с целью устранения избыточности сигнала и удаления возможных артефактов [12]. При этом предлагается исходный кардиосигнал нарезать на фрагменты по 700 или 1000 мс, после чего синхронизировать полученные фрагменты по R-пикам [13].

На первом этапе предварительной обработки мы выделили первое отведение из электрокардиосигнала.

Как видно из рисунка 3, высокочастотный сигнал имеет низкочастотную огибающую. На следующем этапе с целью устранения избыточности к электрокардиосигналу был применен фильтр низких частот (low-pass filter) (рис. 4). Экспериментально была подобрана частота среза — 50 Гц.

Далее, электрокардиосигнал был нарезан на фрагменты длительностью по 1000 мс. Полученные таким образом фрагменты были синхронизированы по R-пикам PQRS-комплекса (рис. 5).

Из рисунка 5 видно, что после синхронизации фрагментов электрокардиосигнала по амплитуде R-пиков могут наблюдаться артефакты. Эти артефакты были удалены статистическими методами.

На следующем этапе предварительной обработки на фрагментах электрокардиосигнала были опреде-

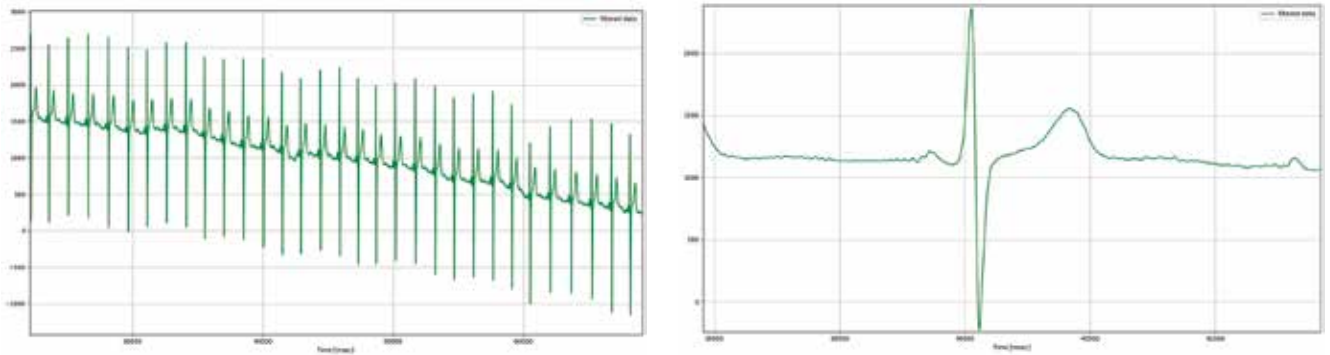


Рис. 4. Электрокардиосигнал после применения фильтра низких частот с частотой среза 50 Гц.

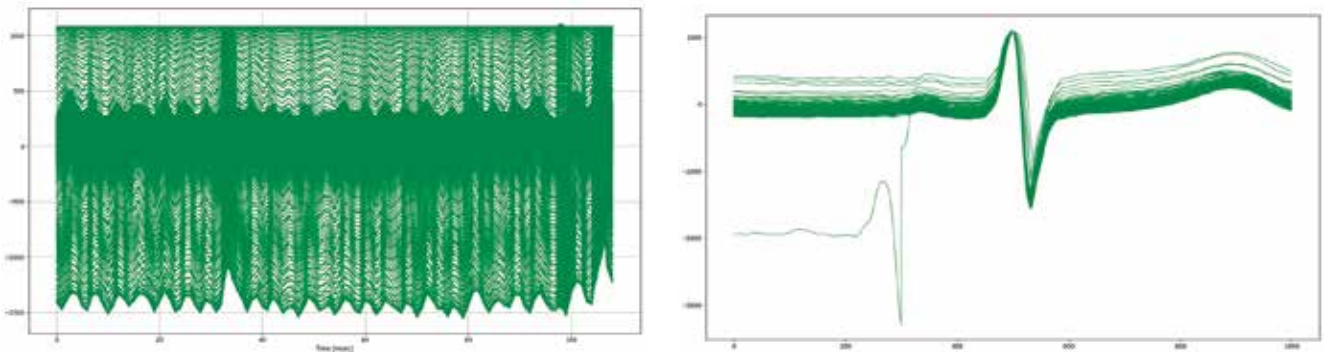


Рис. 5. Фрагменты электрокардиосигнала длительностью 1000 мс, синхронизированные по R-пикам.

Примечание: слева представлены фрагменты, не синхронизированные по амплитуде. Справа показаны фрагменты, выравненные по амплитуде R-пиков.

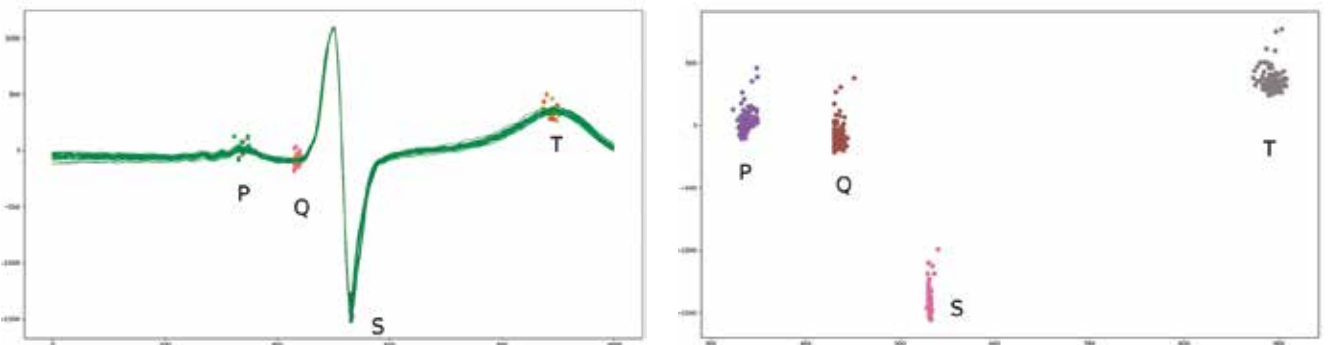


Рис. 6. Облака точек, соответствующие P, Q, S и T-областям электрокардиосигнала.

лены P, Q, S и T-области. Области R-пиков не определяли, так как по ним осуществлялась синхронизация фрагментов (рис. 6).

Из рисунка 6 видно, что облака точек обладают достаточно большой дисперсией.

Выделение признаков. Как видно из рисунка 6 после предварительной обработки электрокардиосигнала было получено четыре облака точек, соответствующих P, Q, S и T-областям кардиосигнала. У каждой точки есть две координаты — одна по оси амплитуды, вторая — по оси времени. То есть, мы суммарно имеем 8 признаков (P_{value} , P_{index} , Q_{value} , Q_{index} , S_{value} , S_{index} , T_{value} , T_{index}).

Нами была предпринята попытка оценить информативность полученных восьми признаков электрокардиосигнала и проверить гипотезу о возможности применимости этих признаков для биометрической идентификации личности с помощью ЭКГ.

Если наложить вместе облака точек всех испытуемых (рис. 7), то можно заметить, что имеет место сильное перекрытие таких областей, чуть менее выраженное в T-области электрокардиосигнала.

Далее, мы определяли достоверность различий между облаками точек P, Q, S и T-областей электрокардиосигналов испытуемых с помощью критерия Стьюдента на уровне значимости 95%. Согласно [1],

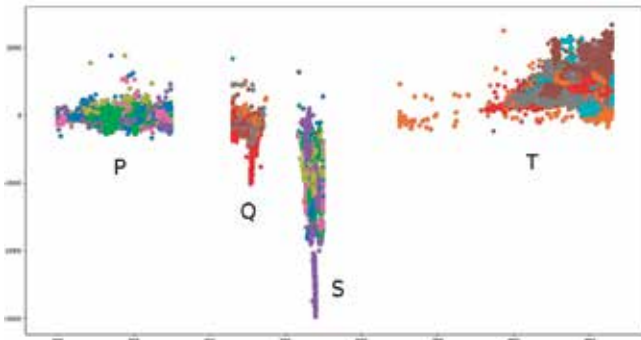


Рис. 7. Облака точек P, Q, S и T-областей, полученные из электрокардиосигналов 51-го испытуемого.

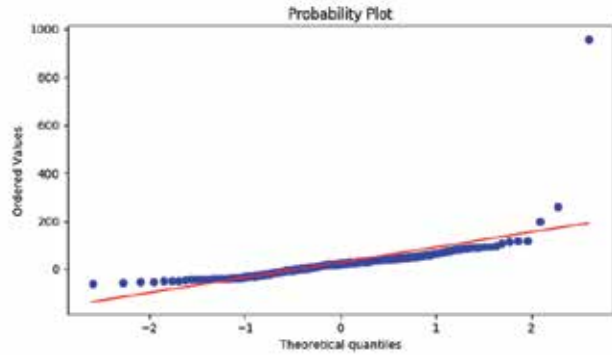


Рис. 8. QQ-тест на нормальность распределения электрокардиосигнала.

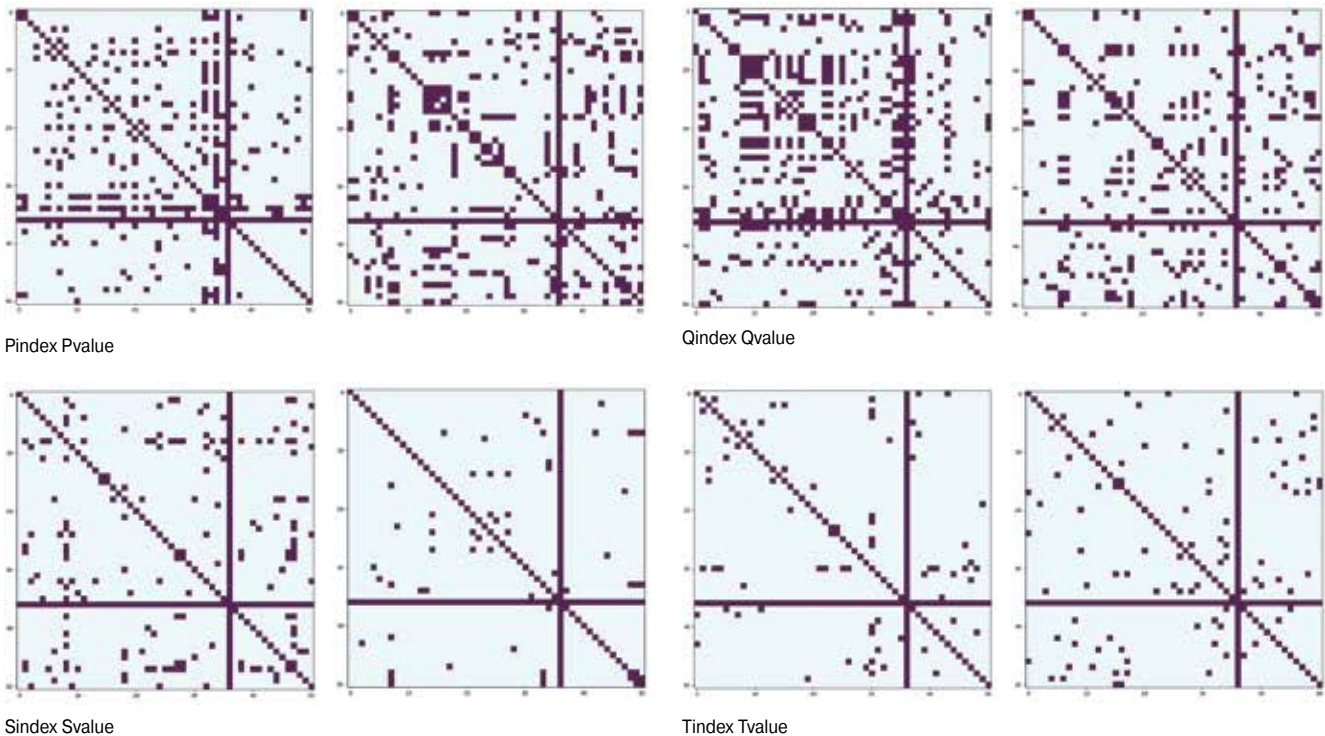


Рис. 9. Матрицы достоверности различий по 8 признакам для 51 испытуемого ($P_{\text{value}} < 0,05$).

Примечание: в светлых областях рисунков различия достоверны, в темных областях — недостоверны. Рисунки симметричны относительно диагоналей проходящих через левый верхний и правый нижний углы. По осям абсцисс и ординат отложены номера испытуемых (от 1 до 51).

электрокардиосигнал, как правило, подчиняются закону нормального распределения. Проведенный нами QQ-тест (рис. 8) в целом подтвердил данное предположение.

Ниже приводятся результаты определения достоверности различий по Стьюденту по восьми признакам для 51 испытуемого. Приведены матрицы достоверности различий между восемью признаками среди 51 испытуемого. Светлые области обозначают случаи достоверности различий между признаками ($P_{\text{value}} < 0,05$), темные области обозначают случаи отсутствия достоверных различий. Рисунки симметричны относительно диагонали, проходящей из верхнего левого угла в правый нижний угол.

По осям абсцисс и ординат отложены номера испытуемых (от 1 до 51).

Из рисунка 9 видно, что все восемь признаков ненадежны (встречаются случаи отсутствия достоверности различий). При этом наиболее информативным оказался признак S_{value} . На рисунке 10 показан пример совместного использования всех восьми признаков. Результат оказался лучше (успех распознавания в 98% случаях), однако, все равно встречаются случаи отсутствия достоверных различий между признаками.

Как видно из рисунка 7 облака точек PQST-областей имеют довольно большую дисперсию, что затрудняет их разделение. Кроме того, объем точек

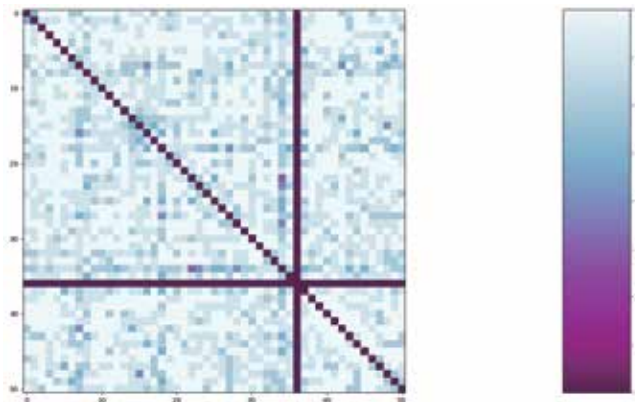


Рис. 10. Матрица достоверности различий при совместном использовании восьми признаков.

Примечание: цветом показано количество случаев достоверности различий от восьми (самая светлая область) до нуля (самая темная область). Рисунок симметричен относительно диагонали проходящей через левый верхний и правый нижний углы. По осям абсцисс и ординат отложены номера испытуемых (от 1 до 51).

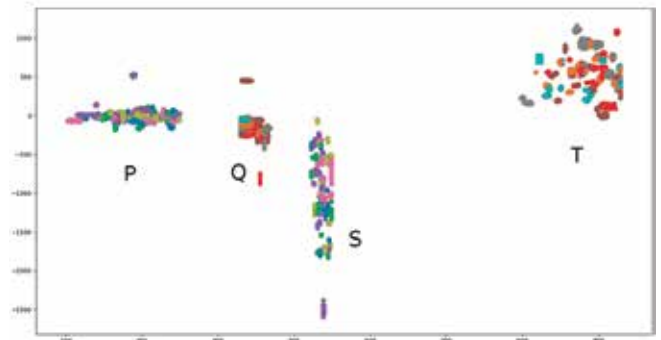


Рис. 11. Облака точек P, Q, S и T-областей 51-го испытуемого, сгенерированные с помощью бутстрэпа.

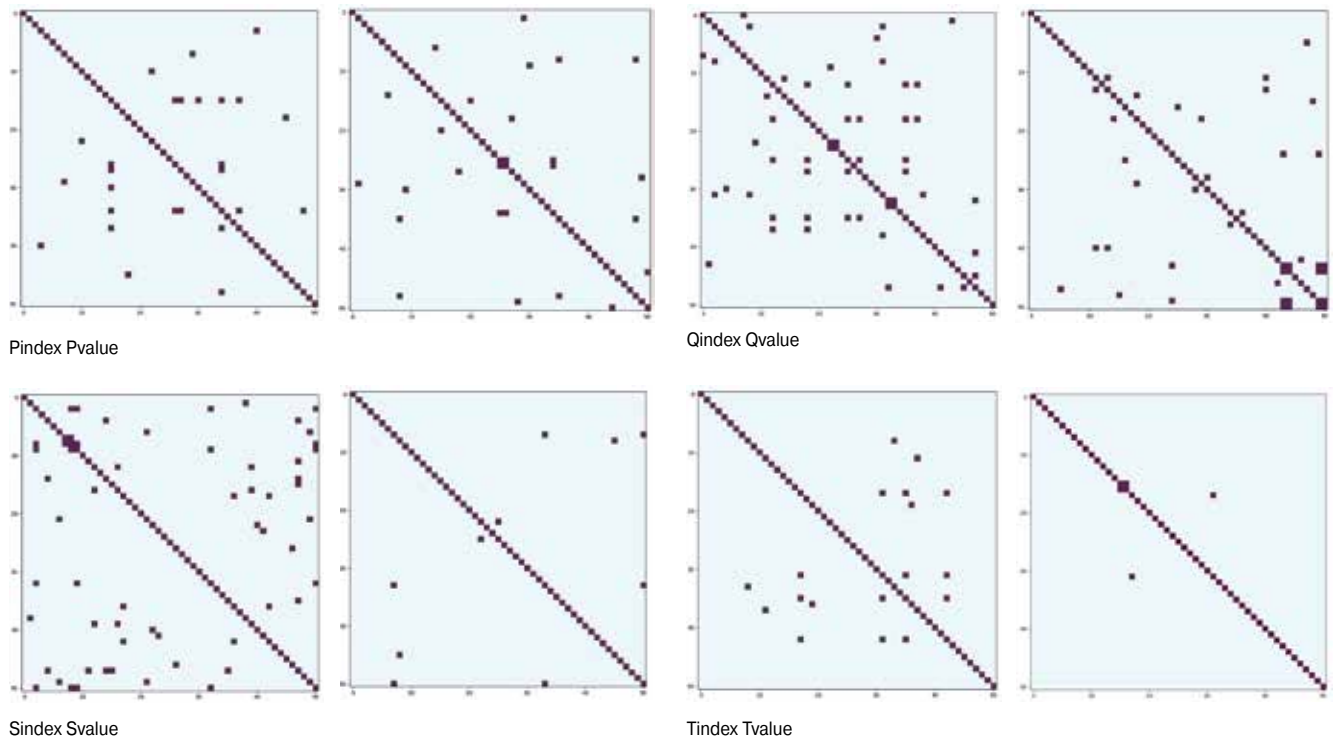


Рис. 12. Матрицы достоверности различий по 8 признакам, полученным с помощью бутстрэпа для 51 испытуемого ($Pvalue < 0,05$).

Примечание: в светлых областях рисунков различия достоверны, в темных областях — недостоверны. Рисунки симметричны относительно диагоналей проходящих через левый верхний и правый нижний углы. По осям абсцисс и ординат отложены номера испытуемых (от 1 до 51).

в облаке для каждого испытуемого был различным. Нами было принято решение генерировать новые облака точек одинакового размера (200 штук) для PQST-областей, используя бутстреп — метод, широко применяемый в машинном обучении. При использовании бутстрэпа генерируется выборка произвольного размера на основе существующей выборки при заданном распределении.

На рисунке 11 показаны новые облака точек, сгенерированные с помощью бутстрэпа. Видно, что дисперсия уменьшилась, а в S- и T-областях электрокардиосигналов стало легче разделять облака точек. Ниже приводятся результаты определения достоверности различий между восемью признаками 51 испытуемого, сгенерированных методом бутстреп.

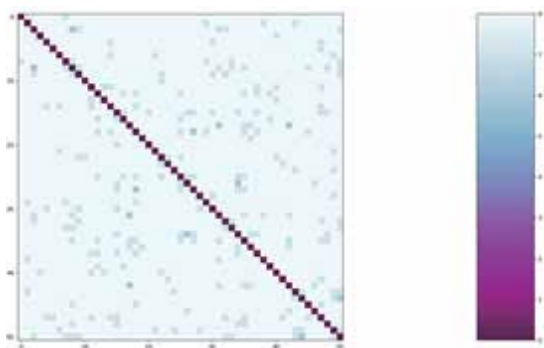


Рис. 13. Матрица достоверности различий при совместном использовании восьми признаков, полученных методом бутстреп.

Примечание: цветом показано количество случаев достоверности различий от восьми (самая светлая область) до нуля (самая темная область). Рисунок симметричен относительно диагонали, проходящей через левый верхний и правый нижний углы. По осям абсцисс и ординат отложены номера испытуемых (от 1 до 51).

Как видно из рисунка 12, результаты разделения признаков улучшились. В частности, в случае признака T_{value} наблюдалось всего два случая отсутствия достоверных различий.

Рассмотрим пример совместного использования всех восьми признаков (рис. 13).

Как видно из рисунка 13, при совместном использовании признаков, сгенерированных методом бутстреп, достоверность различий наблюдается от 6 до 8 случаях.

Результаты

В ходе проведенных исследований использовалась выборка электрокардиосигналов 51 здорового испытуемого. Электрокардиосигналы были подвергнуты предварительной обработке, в ходе которой было выделено первое отведение ЭКГ, к которому был применен фильтр нижних частот с частотой среза 50 Гц. Полученный таким образом электрокардиосигнал был нарезан на фрагменты длительностью 1000 мс. Во фрагментах были выделены R-пики PQRS-комплекса. Далее, фрагменты электрокардиосигнала были синхронизированы по R-пикам как по времени, так и по амплитуде, после чего были обнаружены и удалены возможные артефакты.

После осуществления предварительной обработки в каждом фрагменте электрокардиосигналов были выделены PQST-области, давшие в результате четыре облака точек для каждого испытуемого. На основании величины абсциссы (значение времени) и ординаты (значение амплитуды) точек были сформированы 8 признаков электрокардиосигналов испытуемых (P_{value} , P_{index} , Q_{value} , Q_{index} , S_{value} , S_{index} , T_{value} , T_{index}).

Была проведена проверка на нормальность электрокардиосигналов испытуемых методом QQ-теста. Результаты теста показали, что распределение, которому принадлежат ЭКГ, близко к нормальному.

Далее, все восемь признаков, выделенных из ЭКГ 51 испытуемого, попарно сравнивали друг с другом с целью определения достоверности различий по критерию Стьюдента на уровне значимости 95%. Было установлено, что признаки имеют довольно большую дисперсию и часто перекрываются. Данное обстоятельство не позволило нам рекомендовать ни один из них в качестве надежного инструмента биометрической идентификации. При совместном использовании всех восьми признаков точность распознавания была на уровне 98%, что хорошо согласуется с литературными данными. Такая большая размерность пространства признаков может стать препятствием для проведения биометрической идентификации в реальном времени.

На следующем этапе были сгенерированы новые выборки признаков на основании существующих методом бутстреп. Оказалось, что новые признаки обладают гораздо меньшей дисперсией по сравнению с предыдущими и гораздо лучше разделяются. Наиболее информативными оказались два признака — T_{value} (два случая отсутствия достоверности различий) и S_{value} (5 подобных случаев). Остальные шесть признаков оказались менее надежными. Совместное использование признаков T_{value} и S_{value} , полученных методом бутстреп, показало 100% точность распознавания. При совместном использовании всех восьми признаков количество случаев достоверных различий варьировало в пределах от 6 до 8.

С нашей точки зрения в системах биометрической идентификации реального времени можно использовать значения амплитуды S и T-точек кардиоцикла.

Заключение

В ходе проведенных исследований были выделены 8 признаков, соответствующих значениям амплитуды и времени PQST-областей электрокардиосигналов. На основании полученных признаков были сгенерированы новые признаки методом бутстрепа. Наиболее информативными оказались значения амплитуды в S- и T- областях электрокардиосигнала. Совместное использование этих признаков позволяет осуществлять биометрическую идентификацию личности с точностью 100%.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Fratini A, Sansone M, Bifulco P, Cesarelli M. Individual identification via electrocardiogram analysis. *BioMed Eng OnLine*. 2015;14:78. doi:10.1186/s12938-015-0072-y.
2. Carreiras C, Lourenço A, Fred A, Ferreira R. ECG signals for biometric applications: are we there yet? In: *ICINCO*. 2014 — Proceedings of the 11th international conference on informatics in control, automation and robotics. 2014. p. 765-72.
3. Shen T-W, Tompkins WJ, Hu YH. Implementation of a one-lead ECG human identification system on a normal population. *J Eng Comput Innov*. 2011;2(1):12-21.
4. Israel SA, Irvine JM, Cheng A, et al. ECG to identify individuals. *Pattern Recognit*. 2005;38(1):133-42.
5. Tantawi M, Salem A, Tolba MF. Fiducial based approach to ECG biometrics using limited fiducial points. *Commun Comput Inf Sci*. 2014. p. 199-210.
6. Fratini A, Sansone M, Bifulco P, Romano M, Pepino A, Cesarelli M, et al. Individual identification using electrocardiogram morphology. In: *IEEE international symposium on medical measurements and applications proceedings (MeMeA)*, 2013. 2013. p. 107-10.
7. Lourenco A, Silva H, Fred A. ECG-based biometrics: a real time classification approach. In: *IEEE international workshop on machine learning for signal processing (MLSP)*, 2012. 2012. p. 1-6.
8. Plataniotis KN, Hatzinakos D, Lee JKM. ECG biometric recognition without fiducial detection. In: *Biometrics symposium: special session on research at the biometric consortium conference*, 2006. IEEE. 2006. p. 1-6.
9. Fang S-C, Chan H-L. QRS detection-free electrocardiogram biometrics in the reconstructed phase space. *Pattern Recognit Lett*. 2013;34(5):595-602.
10. Mai V, Khalil I, Meli C. ECG biometric using multilayer perceptron and radial basis function neural networks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:2745-8.
11. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*. 2000 (June 13);101(23):e215-e220. <http://circ.ahajournals.org/content/101/23/e215.full>.
12. André Cigarro Matos, André Lourenço, José Nascimento. Embedded system for individual recognition based on ECG Biometrics. *Procedia Technology* 2014;17:265-72.
13. Wang Y, Plataniotis KN, Hatzinakos D. Integrating analytic and appearance attributes for human identification from ECG signals. The Edward S. Rogers Sr. Department of Electrical and Computer Engineering, University of Toronto, M5S 3G4, Canada. 2006 Biometrics Symposium.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИКТАЛЬНЫЙ И ПОСТИКТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА

Терян Р. А., Давтян К. В., Сердюк С. Е., Драпкина О. М.

У пациентов с эпилепсией во время видео-ЭЭГ мониторинга регистрируются различные электрокардиографические (ЭКГ) изменения во время эпилептического приступа, порой сохраняющиеся и в постиктальном периоде. В литературе описаны различные нарушения ритма и проводимости, наджелудочковые и желудочковые нарушения, изменения сегмента ST. Некоторые из этих регистрируемых нарушений могут носить жизнеугрожающий характер, возможно приводящие к внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (ВНСЭ). В данном обзоре мы рассматриваем наиболее часто встречаемые ЭКГ-изменения у пациентов с продолжающимися эпилептическими приступами.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):92–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-92-102>

Ключевые слова: эпилепсия, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости сердца, изменения ST-сегмента, внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Терян Р. А.* — аспирант отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-2411-9378, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Сердюк С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-4479-6963, Драпкина О. М. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
roziteryan@gmail.com

ВНСЭ — внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, ВЭЭМ — видео-ЭЭГ мониторинг, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, СТ — синусовый ритм, ЭхоКГ — эхокардиография, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЖТ — желудочковая тахикардия, ВСС — внезапная сердечная смерть.

Рукопись получена 01.06.2018

Рецензия получена 05.06.2018

Принята к публикации 13.06.2018

ELECTROCARDIOGRAPHIC PRESENTATION AT ICTAL AND POSTICTAL PERIODS OF EPILEPTIC SEIZURE

Terian R. A., Davtyan K. V., Serdyuk S. E., Drapkina O. M.

In epilepsy patients during video-electroencephalographic monitoring there are various electrocardiographic (ECG) changes during the epileptic seizure, sometimes remaining at postictal period as well. In the literature, various cardiac rhythm and conduction disorders are described, ventricular and supraventricular disorders, ST segment shifts. Some among these might be life-threatening, probably leading to unexplained sudden death in epilepsy.

In the review, we focus on the most common ECG changes in patients with ongoing epileptic seizures.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):92–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-92-102>

По данным литературы, у пациентов с диагнозом эпилепсия и с продолжающимися приступами, несмотря на прием противоэпилептической терапии, повышен риск внезапной смерти. Основными причинами неблагоприятных исходов у пациентов с эпилепсией являются:

- Несчастные случаи вследствие эпилептического приступа/статуса (утопление, ожоги, травмы, аспирация и т.д.);
- Смерть вследствие неврологических заболеваний, которые являются причиной структурной эпилепсии (опухоли, артериовенозные аневризмы и т.д.);
- Внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии (ВНСЭ — 1-2%);

На сегодняшний день этиология ВНСЭ до конца не изучена, существует три предполагаемых механизма:

1. Сердечно-сосудистый механизм (фатальные нарушения ритма сердца);

Key words: epilepsy, cardiac rhythm disorders, conduction disorders, ST segment dynamics, sudden death in epilepsy.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Terian R. A. ORCID: 0000-0002-2411-9378, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Serdyuk S. E. ORCID: 0000-0003-4479-6963, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

2. Нейрогенный механизм (нейрогенный отек легких);

3. Респираторный механизм (иктальное апноэ).

При исследовании пациентов с эпилепсией отмечаются ЭКГ-нарушения непосредственно во время или после эпилептических приступов.

В литературе описаны ЭКГ-изменения во время и после эпилептического приступа (рис. 1), такие как синусовая тахикардия (почти в 100% эпилептических приступов), брадикардия, асистолия, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, изменение сегмента ST.

Синусовая тахикардия

Известно, что синусовая тахикардия встречается почти в 100% эпилептических приступов, и возникает как в иктальном, так и в постиктальном перио-

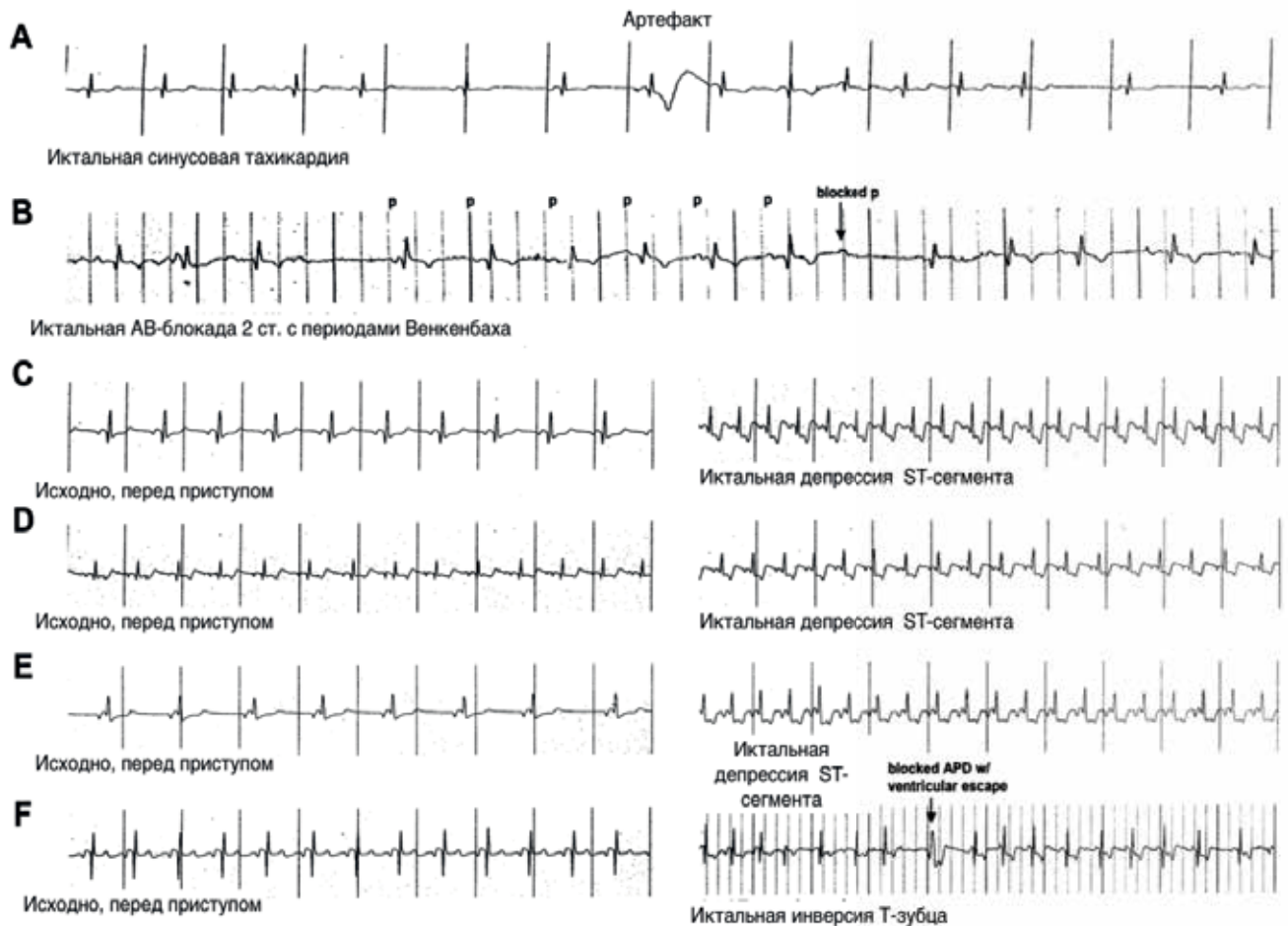


Рис 1. Различные нарушения ЭКГ во время эпилептического приступа. **А.** Иктальная синусовая тахикардия. **В.** Иктальная АВ-блокада 2 ст. с периодами Венкенбаха. **С, D, Е.** ЭКГ до приступа, и во время приступа с депрессией сегмента ST.

дах [1] и может трансформироваться в жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца, которые являются одной из возможных причин внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии [2].

При одновременной регистрации ЭКГ и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в течение суток Keilson MJ, et al. (1989) с целью выявления жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, зафиксировали 106 эпилептических приступов, в ходе которых в 96% случаев выявлялась только синусовая тахикардия [3].

В свою очередь Opherk C, et al. (2002) описывают синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд./мин во время всех генерализованных приступов (31 из 31), и только в 73% во время негенерализованных приступов (у 52 из 71) [4].

Согласно данным ЭЭГ, ЭКГ и клинической картины в большинстве случаев синусовая тахикардия предшествует началу эпилептического приступа. Существует предположение о взаимосвязи синусовой тахикардии с правосторонней лобной локализацией эпилептического очага, однако эти данные противоречивы [5-10].

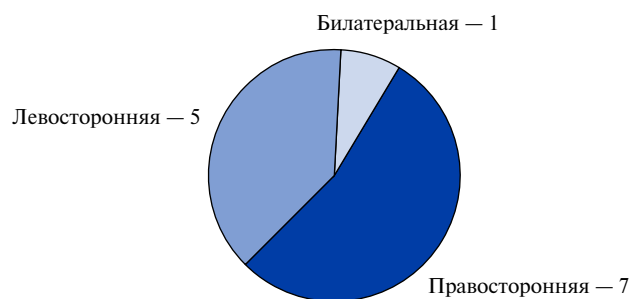
Помимо локализации и латерализации эпилептического фокуса выделяют и другие факторы, влияющие на возникновение иктальной тахикардии. К примеру, в работе Opherk C, et al. (2002) отмечено, что у пациентов старше 25 лет ЧСС в первые 10 сек приступа нарастает интенсивнее, чем у пациентов младше 25 лет. Также продемонстрировано, что при развитии эпилептического приступа в период сна ЧСС выше, чем в состоянии бодрствования [4].

Брадикардия и асистолия

Брадикардии и брадиаритмии встречаются достаточно редко во время эпилептических приступов (по данным литературы в 5% случаев). Урежение сердечного ритма во время эпилептического приступа называется синдромом иктальной брадикардии [11]. Schuele SU, et al. описывают брадикардию только у 19 (0,27%) из 6825 пациентов, которым выполнялся видео-ЭЭГ мониторинг [12].

Rosamora R, et al. (2003) в ретроспективном исследовании показали, что только у 5 пациентов из 1244 регистрировалась иктальная брадикардия во время

Латерализация эпилептических очагов у 13 пациентов с иктальной брадикардией, до развития эпилептического приступа



Смена латерализации эпилептического очага момент развития эпилептического приступа

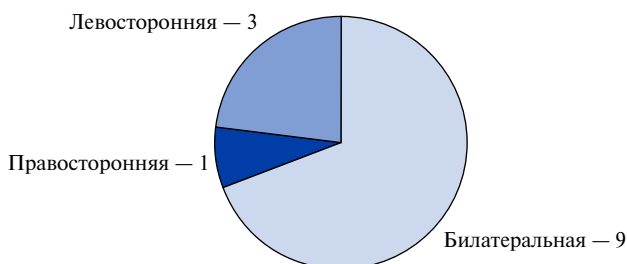


Рис 2. Латерализация эпилептических очагов.

видео-ЭЭГ мониторинга (0,4%). Также у 2 из 5 этих пациентов эпилептический очаг локализовался в левой височной доле, у оставшихся 3 — в левой лобной доле. У двух пациентов асистолии являлись следствием иктального апноэ [13]. Согласно данным мировой литературы, брадиаритмии наиболее часто развиваются у пациентов с левосторонней латерализацией эпилептического очага [13, 14].

По данным Jeffrey WB, et al. (2006) у 13 пациентов (0,21%) из 6168 во время видео-ЭЭГ мониторинга в иктальном периоде при развитии брадикардии отмечалась смена латерализации исходного эпилептического очага (рис. 2).

В другом исследовании было показано, что брадикардия возникает только при дыхательных изменениях, таких как апноэ, что указывает, на кардиореспираторный характер нарушений, возникавших во время эпилептического приступа [15].

На сегодняшний день неизвестны предикторы развития брадикардии в момент возникновения эпилептического приступа.

В 2015г van der Lende M, et al. опубликовали обзор, проанализировав 178 доступных статей по данной теме, где описали 103 случая иктальной асистолии, 13 — постиктальной асистолии, 25 — иктальной брадикардии, 11 — иктальной АВ-блокады, 2 — постиктальной АВ-блокады.

Rugg-Gunn FJ, et al. в 2004г для регистрации нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов

с эпилепсией имплантировали 19 пациентам подкожные кардиомониторы. В ходе исследования только у 7 пациентов из 19 была зафиксирована иктальная брадикардия и 4-м из них были имплантированы электрокардиостимуляторы [16, 17]. На сегодняшний день нет четких показаний к имплантации кардиостимуляторов у пациентов с кратковременной иктальной брадикардией.

Так, в литературе описан случай, когда при развитии эпилептического приступа во время видео-ЭЭГ мониторинга была зарегистрирована иктальная брадикардия перешедшая в асистию, в связи с чем пациенту был имплантирован кардиостимулятор, однако в течение 5 лет эпизодов включения кардиостимулятора не зафиксировано [18].

Нарушения ритма сердца

Помимо эпизодов иктальной тахикардии и брадикардии в литературе описаны и другие нарушения ритма сердца во время эпилептических приступов, а именно наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца.

Orhek C, et al. (2002) проанализировали 102 эпилептических приступа у 41 пациента, в ходе которых осуществлялась одновременная запись ЭКГ и ВЭЭГ, и отметили, что помимо синусовой тахикардии у 10 больных в иктальном периоде регистрировались наджелудочковая экстрасистолия — у 1 пациента, предсердная бигемения — у 1 пациента, желудочковая экстрасистолия — у 2 пациентов, парная желудочковая экстрасистолия — у 1 пациента. Отмечено, что фибрилляция предсердий (ФП) у пациентов с эпилепсией возникает достаточно редко, и как правило в виде коротких неустойчивых эпизодов в иктальном периоде [19]. В доступной нам литературе описаны всего 9 случаев мерцательной аритмии, причем у 7 из 9 пациентов данный вид нарушения ритма сердца возникал во время вторично-генерализованных судорожных приступов. В литературе описан случай развития синусовой тахикардии во время судорожного приступа, затем в постиктальном периоде — фибрилляции, а впоследствии трепетания предсердий со спонтанным купированием. Такие факторы как дисфункция щитовидной железы, чрезмерное употребление алкоголя у данных пациентов были исключены.

Не исключено влияние противоэпилептической терапии локасамином на возникновение фибрилляции предсердий. Так, DeGiorgio CM, et al. (2010) описали случай рецидивирования фибрилляции предсердий у пациента во время развития вторично-генерализованного приступа, получающего трехкомпонентную терапию антиконвульсантами, включая локасамид. Также было продемонстрировано, что прекращение приема препарата привело к отсутствию в будущем данного вида сердечных аритмий (рис. 3) [20]. Авторы приводят следующие аргументы

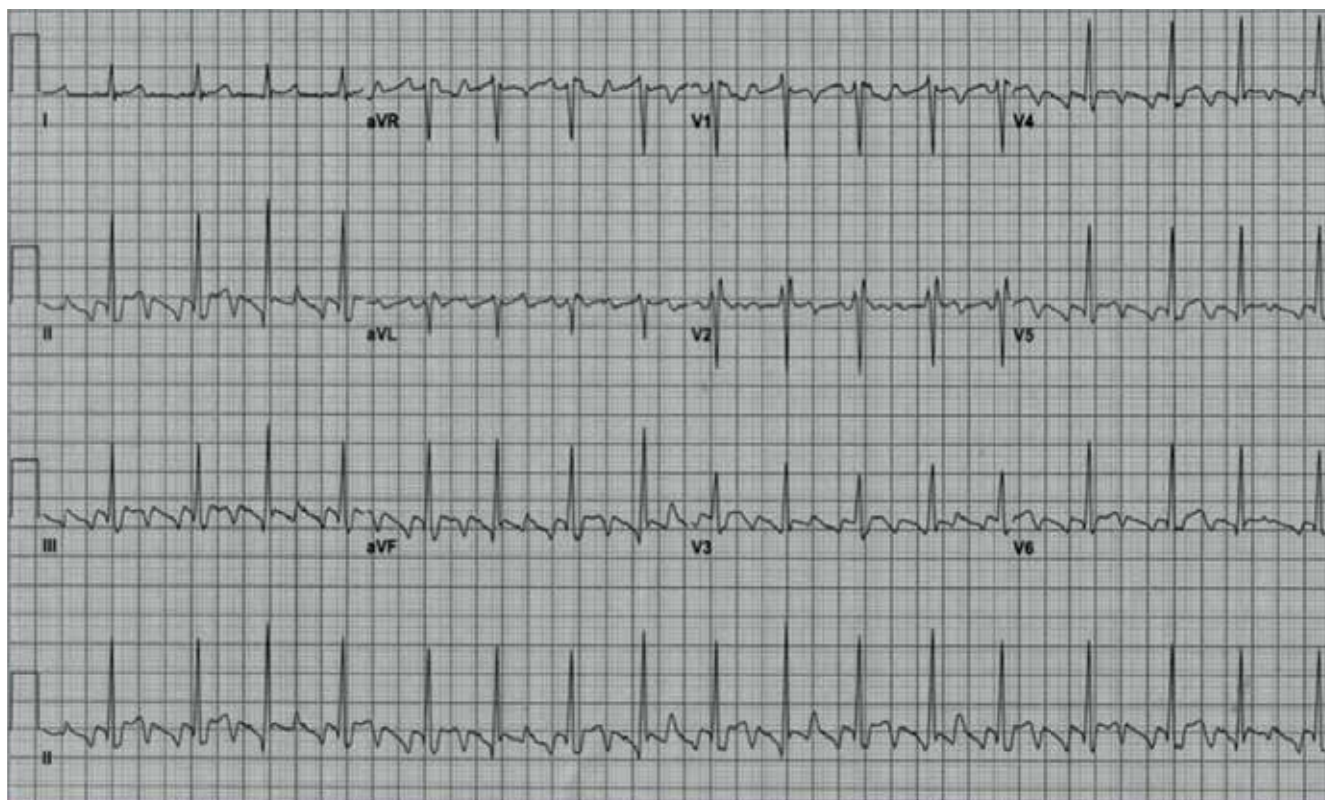


Рис 3. ЭКГ пациента с эпилепсией, принимающий ламотридин.

в пользу взаимосвязи возникновения фибрилляции предсердий с развитием эпилептического приступа: 1. Отсутствие симптомов нарушений ритма сердца в интериктальном периоде согласно клиническим данным (ощущение учащенных неритмичных сердцебиений, обмороков) и записям суточного мониторинга ЭКГ. 2. Отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. 3. Воспроизводимость нарушений ритма сердца при повторном развитии эпилептических приступов. В качестве основного патофизиологического механизма развития мерцательной аритмии рассматривается активация симпатно-адреналовой системы с массивным выбросом катехоламинов и генерацией нарушения ритма сердца во время судорожного периода.

Помимо повышенного риска тромбоэмболических осложнений и нарушения качества жизни, принято считать, что фибрилляция предсердий, возникающая в перииктальном периоде является фактором риска развития внезапной необъяснимой смерти у пациентов с эпилепсией. Описано два клинических примера, когда у пациентов перед развитием эпилептического приступа, возникали эпизоды фибрилляции предсердий, в обоих случаях больные позже умерли внезапно [19, 21].

Вопрос лечения кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий у пациентов с эпилепсией является чрезвычайно актуальным в связи с повышен-

ным риском развития сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений в группах больных с данным нарушением ритма сердца. Как известно, препаратами первой линии у пациентов с мерцанием предсердий являются антикоагулянты и антиаритмические препараты, однако, учитывая обычно молодой возраст пациентов с эпилепсией и отсутствие других факторов риска тромбоэмболических осложнений назначение антикоагулянтной терапии является нецелесообразным. Кроме того, наличие повышенного риска травматизации в данной группе больных делает назначение антикоагулянтной терапии затруднительным, даже в тех случаях, когда необходимость ее назначения не вызывает сомнений. А взаимосвязь между эпилептическими приступами и рецидивированием аритмии делает логичной оптимизацию противоэпилептического лечения с целью контроля над приступами. Широко обсуждается вопрос о назначении бета-блокаторов у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии для контроля ритма сердечных сокращений в иктальном периоде. Назначение этих препаратов обоснованно ввиду наличия патофизиологической связи между вторично-генерализованными судорожными приступами, гиперактивностью симпатно-адреналовой системы и рецидивированием фибрилляции предсердий.

Известен случай во время одновременного мониторинга видео-ЭЭГ и ЭКГ с пароксизмом



Рис. 4. Постиктальная тахикардия, звездочкой указано ФП, затем ТП. Стрелочкой восстановление СТ.

фибрилляции предсердий и трепетаний предсердий в постиктальном периоде. Во время судорожного приступа с развитием синусовой тахикардии (длительностью 11 сек) зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий, с переходом в трепетание предсердий, в течение 4 мин 40 сек синусовый ритм восстановился самостоятельно (рис. 4). После данного эпизода во время длительного кардиомониторирования у данного пациента также зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий, как после судорожного эпилептического приступа [22].

Другие авторы описывают 5 пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий и трепетаний предсердий в иктальном и постиктальном периодах, данным пациентам выполнялась велоэргометрия, во время которой у 1 пациента развился короткий пароксизм желудочковой тахикардии, 1 пациента — блокада левой ножки пучка Гиса [23].

Также описывают и злокачественные нарушения ритма сердца, van der Lende M, et al. (2015) зарегистрировали только три случая фибрилляции желудочков, один из которых зафиксирован не во время видео-ЭЭГ мониторинга. Всем эпизодам фибрилляции желудочков предшествовали судороги, 2 из них умерли вследствие ВНСЭ [21].

В 2013г Ferlisi M, et al. (2013) описали случай с фибрилляцией желудочков (ФЖ) сразу после судорожного приступа у пациента с фармакорезистентным течением эпилепсии (рис. 5). По данным исследованиям ЭКГ в покое, ЭхоКГ, МРТ сердца и т.д.

патологий не выявлено. Однако, для вторичной профилактики ФЖ был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Через несколько месяцев во время плановой проверки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, отмечен эпизод фибрилляции желудочков, который по данным дневника пациента, соответствовал по времени развитию судорожного приступа [24].

Известен случай, когда у пациента с внезапными эпизодами потери сознания, при проведении ЭЭГ зафиксирован очаг в правой лобной височной доле, но при повторной регистрации ЭЭГ и ЭКГ эпилептическая активность не выявлена, однако на ЭКГ зарегистрирован эпизод с ширококомплексной тахикардией, с потерей сознания (рис. 6). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, диагностирована некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМЛЖ) с ФВ 45%. В дальнейшем при телеметрической регистрации ЭКГ был зарегистрирован короткий пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС до 150-170 уд./мин, во время данного эпизода пациент жаловался на головокружение, без потери сознания (рис. 7). При назначении бета-блокаторов и ингибиторов-АПФ приступы желудочковой тахикардии (ЖТ) стали бессимптомными, уменьшилось их количество и длительность. Для профилактики внезапной сердечной смерти пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [25].

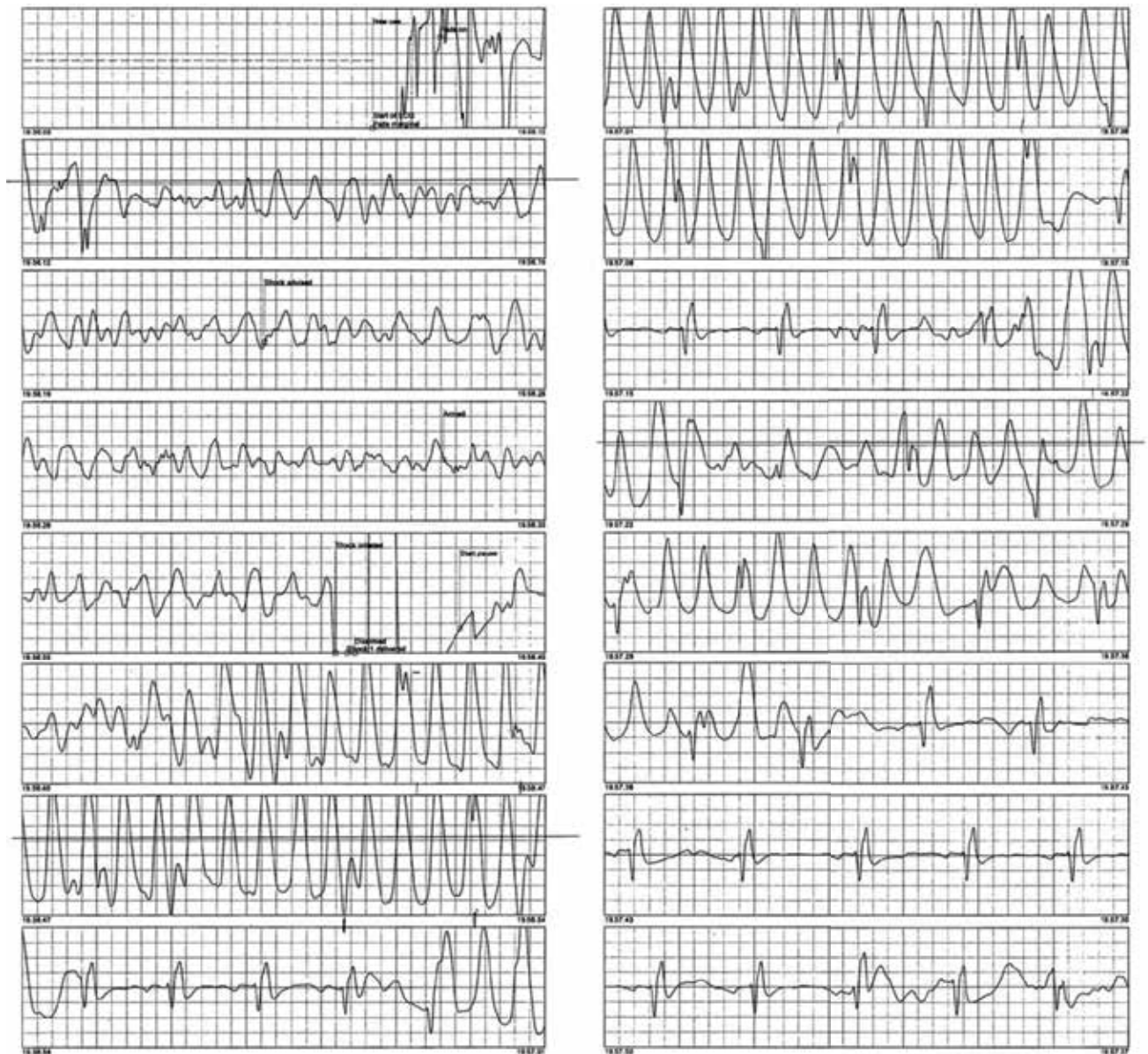


Рис 5. ЭКГ пациента с ФЖ после судорожного эпилептического приступа.

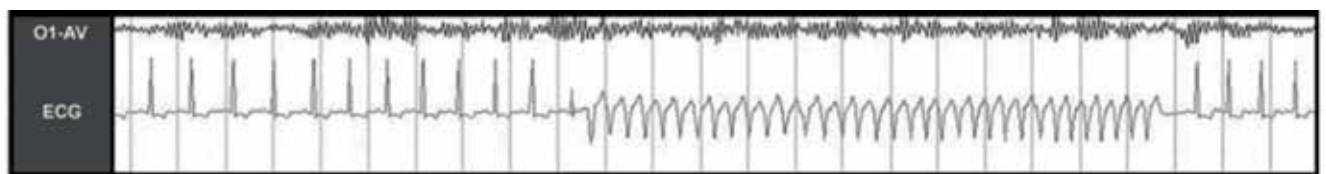


Рис 6. Фрагмент 24-часовой одновременной ЭЭГ и ЭКГ, по ЭЭГ (O1-AV) электрических нарушение нет; по ЭКГ внезапное начало ширококомплексной тахикардии.

Важно производить тщательную дифференциальную диагностику для установки истинной причины нарушений ритма сердца у пациентов с эпилепсией.

Депрессия ST-сегмента

Учитывая клиническую и патофизиологическую схожесть механизмов ВНСЭ и внезапной сердечной смерти (ВСС), несмотря на недостаточную изучен-

ность этиологии ВНСЭ, нельзя исключить сердечный механизм. В литературе описаны эпизоды жизнеугрожающих ишемических ЭКГ-нарушений, в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца Т.

Известны случаи с инверсией зубца Т и депрессией сегмента ST во время эпилептических приступов, которые чаще наблюдались у пациентов с височной и лобной локализацией очага.

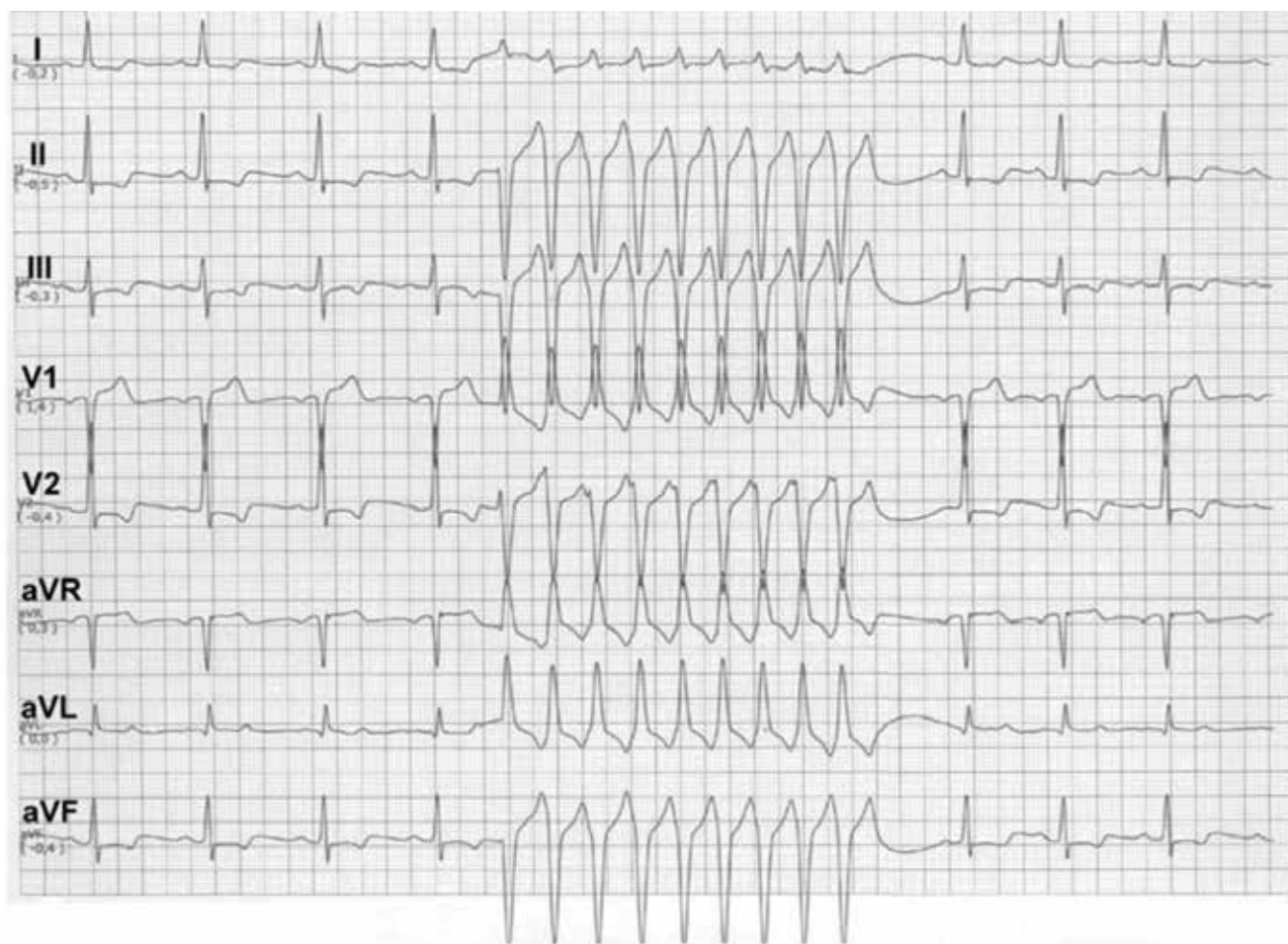


Рис. 7. ЭКГ с коротким пароксизмом ЖТ с частотой 170 уд./мин.

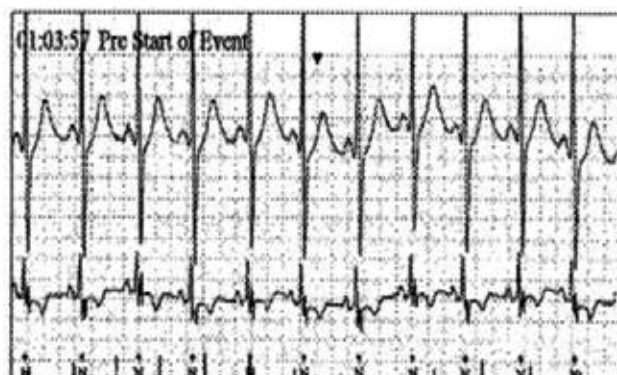
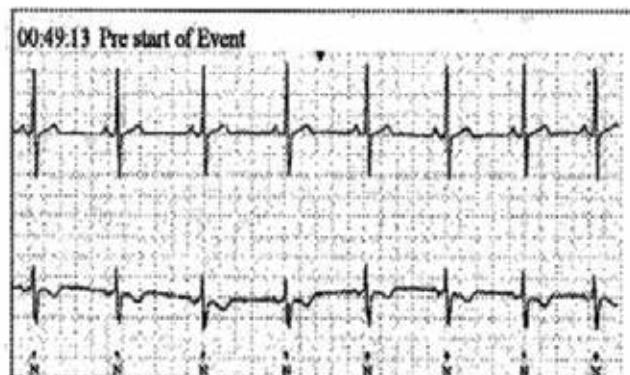


Рис. 8. Пациент с иктальной тахикардией и поосиктальной депрессией сегмента ST.

Также описаны случаи с депрессией сегмента ST во время судорожных приступов с височной локализацией эпилептического очага, с правосторонней латерализацией — 3, левосторонней — 2 [4].

Tigaran S, et al. (2003), проанализировав 125 записей эпилептических судорожных приступов у 22 пациентов с фармакорезистентным течением заболевания, депрессию сегмента ST (рис. 8) обнаружили у 40% (9 из 22), что показывает, что ишемия возни-

кает во время приступа. Исходно у пациентов не выявлено патологий на ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ (за исключением одного пациента с гипертрофией левого желудочка и аортальной регургитацией). Также авторы отметили, что большинство приступов с изменениями сегмента ST происходили в ночное время и у пациентов с учащенным ЧСС в иктальный период. При выполнении коронарографии гемодинамически значимых стенозов не выявлено [26].

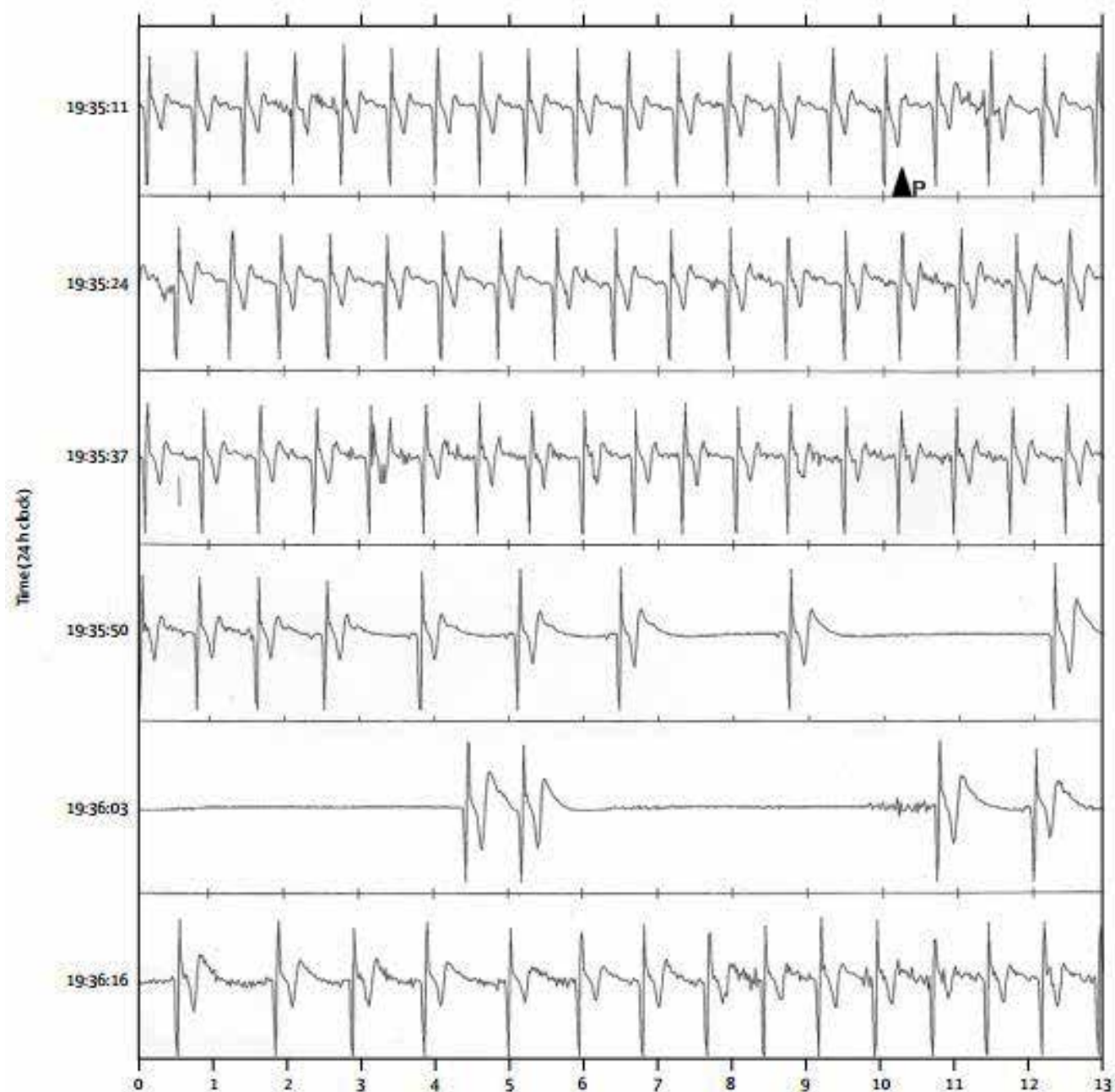


Рис. 9. Запись ЭКГ во время эпилептического приступа с синус-арестом 4-5 сек.

Предполагают, что ишемические эпизоды во время эпилептических приступов (с судорогами) могут быть связаны с электрической нестабильностью миокарда, приводящей к повреждению миокарда. Известно, что при ишемическом повреждении миокарда повышаются уровень тропонина в крови [27]. В литературе существуют данные, что у пациентов с острыми неврологическими состояниями (такими как острое нарушение мозгового кровообращения) повышается уровень тропонина в крови, что может свидетельствовать об ишемии миокарда [28]. При этом по литературным данным уровень тропо-

нина не повышался при депрессии сегмента ST во время эпилептического приступа [29].

Woodruff ВК, et al. (2003), проанализировав ЭКГ у 11 пациентов, взяв биохимический анализ крови для оценки уровня тропонина сразу после эпилептического приступа не обнаружили его повышение [29].

Несмотря на это, ученые считают, что такие данные не исключают ишемию миокарда, связанную с приступами, как потенциальный механизм ВНСЭ, так как небольшие ишемические нарушения могут не приводить к повышению уровня тропонина

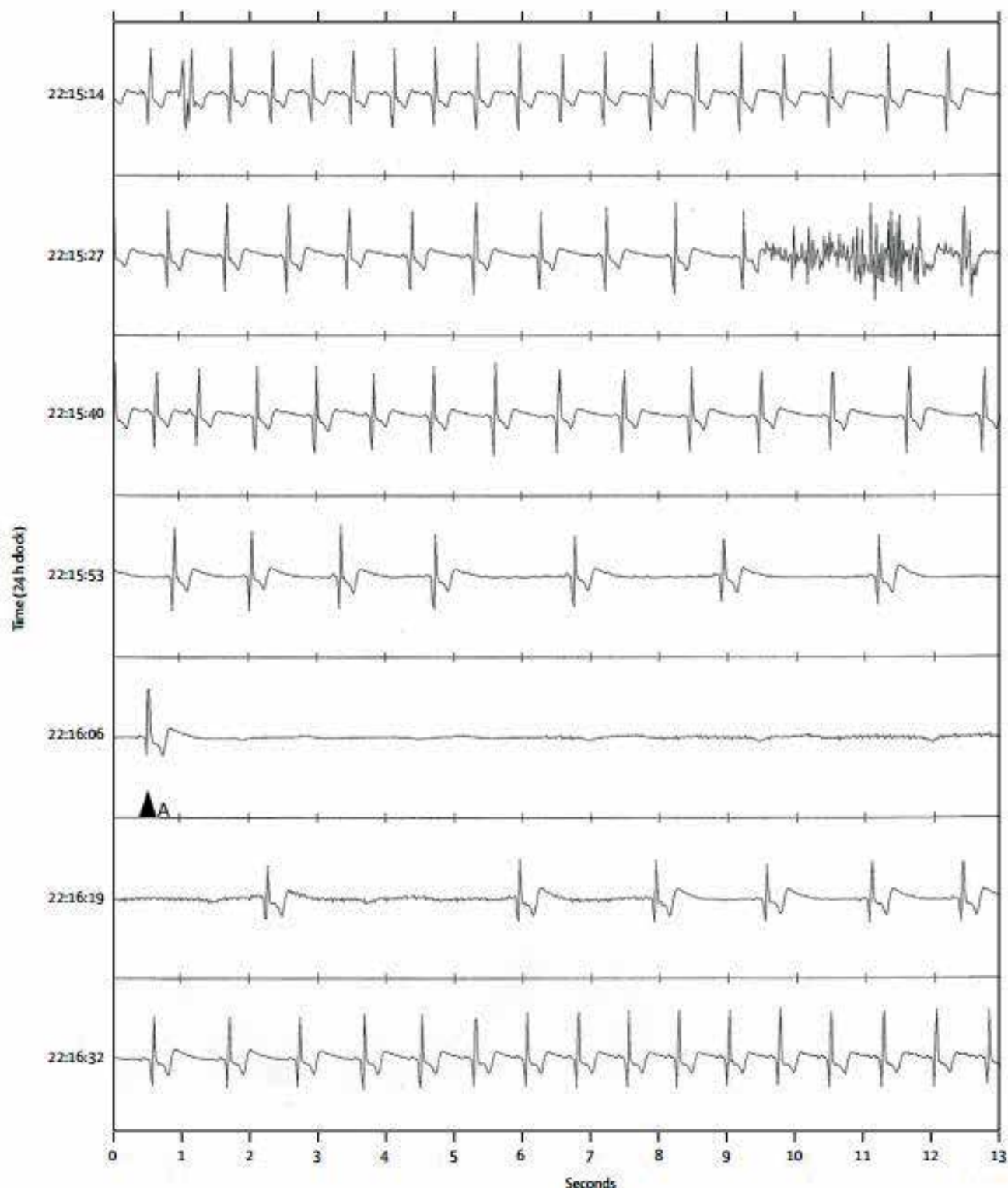


Рис. 10. ЭКГ во время эпилептического приступа с асистолией 14 сек.

в крови, но могут запустить летальную аритмию. Тем не менее, Alehan F, et al. (2009) описывают повышенный уровень BNP и СК-МВ после эпилептического приступа с ишемическими изменениями на ЭКГ [30].

Длительная регистрация ЭКГ путем имплантации кардиомонитора у пациентов с эпилепсией

Не каждый эпилептический приступ сопровождается вышеперечисленными нарушениями, для их обна-

ружения зачастую необходима регистрация нескольких приступов путем длительного мониторингирования ЭКГ. Одним из методов является имплантация петлевого кардиомонитора, имеющего возможность длительной записи до 3 лет. В зависимости от типа эпилептического приступа ЭКГ картина может меняться.

Известно всего несколько исследований, где выявление икталных аритмий проводилось путем длительной регистрации ЭКГ, однако количество обследуемых пациентов было небольшим и не превышало 20 человек.

В ходе проспективного обследования 19 пациентов с эпилепсией была выполнена имплантация подкожного кардиомонитора с программированием устройства для автоматической детекции аритмий [31]. В течение 12–19 мес. общее количество зафиксированных приступов составило 1477. Нарушения ритма и проводимости были зафиксированы у 42% пациентов во время развития эпилептических приступов. К сожалению, вид эпилептического приступа и время активации записи не описывались, что в дальнейшем затрудняло интерпретацию полученных данных в связи с регистрацией артефактов во время эпилептического приступа с судорогами.

В другом же исследовании, 20 пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии, которым были имплантированы подкожные кардиомониторы на 18 мес. [16], в процессе наблюдения было зарегистрировано 3377 приступов эпилепсии, ЭКГ зарегистрировать в ходе 377 приступов. У большинства пациентов наблюдалась синусовая тахикардия (с максимальной частотой 175 уд./мин) и суправентрикулярная тахикардия (с ЧСС 170 уд./мин), длительностью 30 сек,

в межприступном периоде. Средняя частота ЧСС во время эпилептического приступа составила от 91 уд./мин до 112 уд./мин. В данном проспективном исследовании брадикардия (<40 уд./мин) (рис. 9) во время эпилептического приступа зарегистрирована у 7 пациентов, у четырех — асистолия (рис. 10) до 14 сек (с последующей имплантацией кардиостимулятора). Впервые была показана возможность подкожного кардиомонитора регистрировать нарушения ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией.

Заключение

На протяжении долгих лет ученые изучают ЭКГ-изменения у пациентов с эпилепсией в иктальный и постиктальный периоды, пытаясь установить взаимосвязь кардиоваскулярных изменений с эпилептическими приступами, которые могут привести в ВНСЭ. Необходимо отметить, что для ранней и своевременной диагностики ЭКГ-нарушений, таких как нарушения ритма и проводимости, наджелудочковые и желудочковые нарушения, изменения сегмента ST, в иктальном и постиктальном периодах необходимо длительное ЭКГ-мониторирование. При анализе уже проведенных исследований следует отметить, что наиболее информативным и удобным способом регистрации данных нарушений является имплантация подкожного петлевого регистратора. Необходимо проведение дальнейших исследований для формирования алгоритма и тактики ведения данных пациентов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010;19(8):455-0. doi:10.1016/j.seizure.2019.07.008.
- Monte CP, Arends JB, Tan IY, et al. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. A systematic review. *Seizure*. 2007;16(1):1-7. doi:10.1016/j.seizure.2006.10.002.
- Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP. Electrocardiographic changes during electrographic seizures. *Arch Neurol*. 1989;46(11):1169-70. doi:10.1001/archneur.1989.00520470023018.
- Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy research*. 2002;52(2):117-27. doi:10.1016/S0920-1211(02)0015-2.
- Leutmezer F, Scherthner C, Lurger S, et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44(3):348-54. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.24702.x.
- Massetani R, Strata G, Galli R, et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG- ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia*. 1997;38(3):363-9. doi:10.1146/annals.1997.38.3.363.
- Mayer H, Benninger F, Urak L, et al. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63(2):324-8. doi:10.1212/01.WNL.0000129830.72973.56.
- Scherthner C, Lindinger G, Potzelberger K, et al. Autonomic epilepsy — the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1999;111(10):392-401.
- Epstein MA, Sperling MR, O'Connor MJ. Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Neurology*. 1992;42(1):50-3. doi:10.1212/WNL.42.1.50.
- Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophys*. 2004;115(5):1169-77. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.016.
- Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006;47(4):737-44. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x.
- Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*. 2007;69(5):434-41. doi:10.1212/01.wnl.0000266595.77885.7f.
- Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiological features. *Epilepsia*. 2003;44(2):179-85. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.15101.x.
- Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*. 2001;124(12):2361-71. doi:10.1093/brain/124.12.2361.
- Nashef L, Walker F, Allen P, et al. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(3):297-300. doi:10.1136/jnnp.60.3.297.
- Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004;364(9452):2212-19. doi:10.1016/S0140-6736(04)17594-6.
- Strzelczyk A, Bauer S, Knake S, et al. Ictal asystole in temporal lobe epilepsy before and after pacemaker implantation. *Epileptic Disord*. 2008;10(1):39-44. doi:10.1684/epd.2008.0166.
- Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, et al. Ictal Asystole: a benign condition? *Epilepsia*. 2008;49(1):168-71. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01330.x.
- Surges R, Moskau S, Viebahn B, et al. Prolonged atrial fibrillation following generalized tonic-clonic seizures. *Seizure*. 2012;21(8):643-45. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.012.
- Degiorio CM. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behavior*. 2010;18(3):322-4. doi:10.1016/j.yebeh.2010.04.043.

21. van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J neurol Neurosurg Physiatry*. 2016;87(1):69-74. doi:10.1136/jnnp-2015-310559.
22. Sanchez-Larsena A, Aznar-Lain G, Benito B, et al. Post-ictal atrial fibrillation detected during video-EEG monitoring: Case report, proposed physiopathologic mechanism and therapeutic considerations. *Epilepsy Behaviour case reports*. 2017;8:40-3. doi:10.1016/j.ebcr.2017.06.005.
23. Herskovitz M, Schiller Y. Atrial Fibrillation Associated With Epileptic Seizures. *Arch Neurology*. 2012;69(9):1197-9. doi:10.1001/archneurol.2011.3647.
24. Ferlisi M, Tomei R, Carletti M, et al. Seizure induced ventricular fibrillation: a case of near-SUDEP. *Seizure*. 2013;22(3):249-51. doi:10.1016/j.seizure.2012.1.008.
25. Dello SA, Kievit C, Dunselman PH. Loss of consciousness and convulsion induced by a ventricular tachycardia mimicking epilepsy in a patient with noncompaction cardiomyopathy: a case report. *Neth Heart J*. 2013;22(6):301-3. doi:10.1007/s12471-013-0442-7.
26. Tigarán S, Molgaard H, McClelland R, et al. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2003;60(3):492-5. doi:10.1212/01.WNL.0000042090.13247.48.
27. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial Ischemia. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-41. doi:10.1056/NEJM199610313351801.
28. Dixit S, Castle M, Velu RP, et al. Cardiac envelopment in patients with acute neurologic disease. *Arch intern med*. 2000;160(20):3153-8.
29. Woodruff BK, Britton JW, Tigarán S, et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. *Neology*. 2003;60(10):1690-2. doi:10.1212/01.WNL.0000065881.46964.4F.
30. Alehan F, Erol I, Cemil T, et al. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction. *Epilepsia*. 2009;50(4):760-75. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01793.x.
31. Nei M, SperlingMR, Mintzer S, et al. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(8):137-40. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03561.

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS 2017 ПО ЛЕЧЕНИЮ КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)

Авторы/Члены Рабочей группы: Helmut Baumgartner* (ESC Председатель) (Германия), Volkmar Falk*¹ EACTS Председатель (Германия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Michele De Bonis¹ (Италия), Christian Hamm (Германия), Per Johan Holm (Швеция), Bernard Jung (Франция), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Emmanuel Lansac¹ (Франция), Daniel Rodriguez Muñoz (Испания), Raphael Rosenhek (Австрия), Johan Sjögren¹ (Швеция), Pilar Tornos Mas (Испания), Alec Vahanian (Франция), Thomas Walther¹ (Германия), Olaf Wendler¹ (Великобритания), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенты: Marco Roffi (Координатор КПП) (Швейцария), Ottavio Alfieri¹ (EACTS Координатор-рецензент) (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Anders Ahlsson¹ (Швеция), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Martin Czerny (Германия), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Thierry Folliquet¹ (Франция), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gilbert Habib (Франция), Wolfgang Harringer¹ (Германия), Michael Haude (Германия), Gerhard Hindricks (Германия), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa A. McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Luc A. Pierard (Бельгия), Piotr Ponikowski (Польша), Giuseppe M. C. Rosano (Великобритания/Италия), Frank Ruschitzka (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva¹ (Португалия), Janina Stepinska (Польша), Giuseppe Tarantini (Италия), Didier Tchêché (Франция), Victor Aboyans (Супервизор КПП) (Франция).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Веб-приложения, включающие предпосылки создания и подробное обсуждение данных, которые послужили основой создания этих рекомендаций можно найти <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx391#supplementary-data>.

*Авторы, ответственные за переписку: Helmut Baumgartner, Division of Adult Congenital and Valvular Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Muenster, Albert Schweitzer Campus 1, Building A1, 48149 Muenster, Germany. Tel: +49 251 834 6110, Fax: +49 251 834 6109, E-mail: helmut.baumgartner@ukmuenster.de. Volkmar Falk, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Germany and Department of Cardiovascular Surgery, Charité Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany. Tel: +49 30 4593 2000, Fax: +49 30 4593 2100, E-mail: falk@dhzb.de.

Рецензенты Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

¹Представляют Европейскую ассоциацию кардио-торакальной хирургии (EACTS).

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Рабочие группы ESC: Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permission@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время под-

готовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

У данного материала была дублирующая публикация с разрешения *European Heart Journal* [10.1093/eurheartj/ehx391] при поддержке ESC и EACTS [10.1093/ejcts/ezx324]. Все права European Heart Journal защищены.

©Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Публикации являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):103–155
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155>

Ключевые слова: рекомендации, клапанная болезнь, клапанная хирургия, чрескожное вмешательство на клапанах, аортальная регургитация, аортальный стеноз, митральная регургитация, митральный стеноз, трикуспидальная регургитация, трикуспидальный стеноз, протезирование клапанов сердца.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2017) 38, 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

Адаптированный перевод на русский язык: д.м.н. Заглязьминская Е. В.,
зав. медицинской генетической лабораторией, Российского научного центра
хирургии им. акад. В. Б. Петровского.

Научное редактирование перевода выполнено к.м.н. Иртюга О. Б., в.н.с.
НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.

2017 ESC/EACTS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF VALVULAR HEART DISEASE

The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Russ J Cardiol. 2018;23(7):103–155

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155>

Key words: guidelines, valve disease, valve surgery, percutaneous valve intervention, aortic regurgitation, aortic stenosis, mitral regurgitation, mitral stenosis, tricuspid regurgitation, tricuspid stenosis, prosthetic heart valves.

Оглавление

1. Преамбула.....	107
2. Введение.....	108
2.1. Зачем нам нужны новые рекомендации по клапанной болезни сердца?.....	108
2.2. Содержание рекомендаций	108
2.3. Новый формат рекомендаций	108
2.4. Как пользоваться рекомендациями	108
3. Общие комментарии	108
3.1. Обследование больного.....	109
3.1.1. Эхокардиография	109
3.1.2. Другие неинвазивные методы обследования	109
3.1.2.1. Нагрузочные тесты	109
3.1.2.2. Магнитно-резонансная томография сердца	110
3.1.2.3. Компьютерная томография.....	110
3.1.2.4. Видеофлюороскопия	110
3.1.2.5. Биомаркеры.....	110
3.1.3. Инвазивные исследования	111
3.1.3.1. Коронарная ангиография	111
3.1.3.2. Катетеризация сердца.....	111
3.1.4. Оценка сопутствующих заболеваний.....	111
3.2. Стратификация риска.....	111
3.3. Особые условия в отношении пожилых пациентов.....	112
3.4. Профилактика эндокардита	112
3.5. Профилактика ревматизма.....	112
3.6. Концепция Клапанной Группы и Клапанного Центра	112
3.7. Лечение сопутствующих заболеваний.....	113
3.7.1. Ишемическая болезнь сердца.....	113
3.7.2. Фибрилляция предсердий	113
4. Аортальная недостаточность	114
4.1. Обследование	114
4.1.1. Эхокардиография	114
4.1.2. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца	115
4.2. Показания к операции	116
4.3. Медикаментозное лечение	117
4.4. Повторные обследования	118
4.5. Особые группы пациентов	118
5. Стеноз аортального клапана.....	118
5.1. Обследование	118
5.1.1. Эхокардиография	118
5.1.2. Дополнительные диагностические возможности и их прогностическое значение.....	120
5.1.3. Диагностическое обследование перед транскатетерной имплантацией аортального клапана	121
5.2. Показания к вмешательству	122

5.2.1. Показания к вмешательству при симптомном аортальном стенозе	123
5.2.2. Выбор вмешательства при симптомном аортальном стенозе	123
5.2.3. Асимптомный аортальный стеноз	125
5.3. Медикаментозное лечение	125
5.4. Регулярность обследований	125
5.5. Особые группы пациентов	126
6. Митральная недостаточность	127
6.1. Первичная митральная недостаточность	127
6.1.1. Обследование	127
6.1.2. Показания к вмешательству	127
6.1.3. Медикаментозная терапия	129
6.1.4. Динамическое наблюдение	130
6.2. Вторичная митральная недостаточность	130
6.2.1. Обследование	130
6.2.2. Показания к вмешательству	130
6.2.3. Медикаментозная терапия	131
7. Митральный стеноз	133
7.1. Обследование	133
7.2. Показания к вмешательству	133
7.3. Медикаментозная терапия	135
7.4. Динамическое наблюдение	135
7.5. Особые группы пациентов	135
8. Трикуспидальная недостаточность	136
8.1. Обследование	136
8.2. Показания к вмешательству	137
9. Стеноз трикуспидального клапана	138
9.1. Обследование	138
9.2. Показания к вмешательству	138
9.3. Медикаментозная терапия	138
10. Комбинированные и многоклапанные заболевания	139
11. Клапанные протезы	139
11.1. Выбор клапанного протеза	140
11.2. Ведение больного после клапанного протезирования	141
11.2.1. Базовое обследование и подходы к динамическому наблюдению	141
11.2.2. Профилактика тромбозов	141
11.2.2.1. Общие принципы лечения	141
11.2.2.2. Целевое международное нормализованное отношение	142
11.2.2.3. Лечение передозировок антагонистами витамина К и кровотечений	143
11.2.2.4. Комбинации оральных антикоагулянтов и антитромботических препаратов	144
11.2.2.5. Прерывание антикоагулянтной терапии для проведения плановых интервенционных вмешательств	144
11.2.3. Лечение тромбоза протезированного клапана	146
11.2.4. Лечение тромбозов	147
11.2.5. Лечение гемолиза и парапротезных фистул	147
11.2.6. Лечение дисфункции биологического протеза	147
11.2.7. Сердечная недостаточность	147
12. Ведение больных при экстракардиальных хирургических вмешательствах	148
12.1. Предоперационное обследование	149
12.2. Варианты поражения клапанов	149
12.2.1. Аортальный стеноз	149
12.2.2. Митральный стеноз	149
12.2.3. Недостаточность митрального и аортального клапанов	149
12.3. Периоперативное ведение	149
13. Ведение беременных	149
13.1. Имеющиеся клапанные заболевания	149
13.2. Клапанные протезы	150
14. Основные идеи Рекомендаций: что делать и чего не делать?	150
15. Что нового в Рекомендациях 2017 года?	152
16. Приложения	155
17. Список литературы	155

Сокращения и условные обозначения

АВК — антагонисты витамина К
 АКШ — аорто-коронарное шунтирование
 БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
 ЕОК, ESC — Европейское общество кардиологов
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КАГ — коронарная ангиография
 КБС — клапанная болезнь сердца
 КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка
 КПП — Комитет по подготовке рекомендаций
 КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка
 КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка
 КТ — компьютерная томография
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие
 МНО — международное нормализованное отношение
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — многосрезовая спиральная компьютерная томография
 НМГ — низкомолекулярный гепарин
 НОАК — новые оральные антикоагулянты
 НФГ — нефракционированный гепарин
 ОТХ — Общество Торакальных Хирургов
 ПАК — площадь аортального клапана
 ПЖ — правый желудочек

ПП — правое предсердие
 ППТ — площадь поверхности тела
 СН — сердечная недостаточность
 СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
 ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
 УИ — ударный индекс
 ФВ — фракция выброса
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ФП — фибрилляция предсердий
 ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия
 ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографический
 ΔP_m — средний трансклапанный градиент давления
 2D — двумерный(ая)
 3D — трёхмерный(ая)
 BPN — мозговой натрийдиуретический пептид
 EACI — Европейское общество сердечно-сосудистой визуализации
 EACTS — Европейская ассоциация кардио-торакальной хирургии
 NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
 STS — Торакальное Хирургическое Общество
 TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана

1. Преамбула

Руководства суммируют и оценивают все данные, доступные на момент написания, на определённую тему, с целью помочь работникам здравоохранения в выборе наилучшей стратегии лечения конкретного пациента с определённым состоянием, принимая во внимание влияние на исход заболевания, а также соотношение риск-эффективность определённых диагностических или терапевтических действий. Руководства и рекомендации должны помочь работникам здравоохранения принимать решения в ежедневной клинической практике. Однако окончательные решения, касающиеся конкретного пациента, как и положено, должны приниматься со всей полной ответственности работника(-ов) здравоохранения, с обсуждением с пациентом и лицами, осуществляющими уход.

В последние годы значительное число руководств были выпущены под эгидой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциацией кардио-торакальной хирургии (EACTS), также, как и других обществ и организаций. В связи с высокой важностью для клинической практики, при разработке руководств были установлены критерии качества, чтобы сделать все решения понятными для пользователя. Рекомендации для формулирования и выпуска руководств ЕОК можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Руководства ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по конкретному вопросу и регулярно обновляются.

Члены этой Рабочей группы были выбраны ЕОК и EACTS, чтобы представлять профессионалов, вовлечённых в оказание медицинской помощи паци-

ентам с этой патологией. Избранные эксперты в данной области предприняли широкий обзор опубликованных доказательств в области ведения (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) определённого состояния, в соответствии с Комитетом ЕОК по клиническим рекомендациям (КПР) и были одобрены EACTS. Было проведено критическое изучение диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риск-польза. Оценки предположительных исходов для большей популяции были включены, когда были доступны. Уровень доказательности и мощность рекомендаций отдельных опций лечения были взвешены и ранжированы в соответствии с заранее определёнными шкалами, как указано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, участвующие в написании и рецензировании руководства, указали в формах декларации всё, что могло бы быть воспринято как реальный или потенциальный источник конфликтов интересов. Эти формы были собраны в едином файле и доступны на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в декларациях конфликтов интересов, которые возникают в процессе работы над руководством, должны быть доведены до сведения ЕОК и EACTS и обновляться. Рабочая группа получает всю финансовую поддержку от ЕОК и EACTS без привлечения средств от промышленности в сфере здравоохранения.

КПР контролирует и координирует подготовку новых руководств, разрабатываемых Рабочей группой, экспертными группами и согласительными комиссиями. Комитет также ответственен за процесс одобрения Руководства. Руководства ЕОК подвергаются тщательному рецензированию комитетом КПР и внешними

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

экспертами, и, в данном случае, экспертами EACTS. После внесения соответствующих изменений, они должны быть одобрены всеми экспертами, входящими в Рабочую группу. Окончательный документ получает одобрение комитета КПР в журнале European Heart Journal и в European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Он был разработан после тщательного рассмотрения научных и медицинских знаний и доказательств, доступных на момент выхода руководства.

Задача разработки Руководств ЕОК/EACTS состоит не только в интеграции наиболее современных исследований, но также и в создании образовательного инструмента и внедрения этих рекомендаций. Для внедрения руководств были разработаны версии концентрированных малоформатных изданий, обобщающих слайдов, буклетов с основной информацией, конспективных формуляров для неспециалистов, электронные версии для цифровых устройств (смартфонов и т.д.). Эти версии являются сокращёнными, таким образом, при необходимости, пользователь должен всегда обращаться к полнотекстовой версии, которая общедоступна на сайте ЕОК и размещена на сайте European Heart Journal. Национальные сообщества, входящие в ЕОК, приглашаются к одобрению, переводу и внедрению Руководств ЕОК.

Программы внедрения необходимы, так как было показано, что неукоснительное использование клинических рекомендаций может благоприятно влиять на исход заболевания. Анкетирование и регистры необходимы для того, чтобы контролировать соответствие реальной повседневной клинической практики рекомендациям руководств, это замыкает контур между клиническими исследованиями, написанием руководств, их распространением и внедрением в клиническую практику.

Работникам здравоохранения рекомендуется максимально полно использовать Руководства ЕОК/EACTS в своих клинических заключениях, а также в определении и воплощении профилактической, диагностической или терапевтической медицинской стратегии. Однако Руководства ЕОК/EACTS не отменяют ни в коей мере персональной ответственности работников здравоохранения за принятие соответствующих и взвешенных решений, учитывающих состояние здоровья каждого пациента, обсуждая решения с пациентом или с лицами, осуществляющими уход, когда это приемлемо и/или необходимо. Сферой ответственности медицинского персонала является уточнение стандартов и правил, относящихся к лекарствам и устройствам, на момент назначения.

2. Введение

2.1. Зачем нам нужны новые рекомендации по клапанной болезни сердца?

С тех пор, как в 2012г была опубликована предыдущая версия рекомендаций по лечению клапанной

болезни сердца (КБС), накопились новые данные, особенно по чрескожным интервенционным вмешательствам по стратификации риска по срокам вмешательств при КБС. Это и определило необходимость пересмотра рекомендаций. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

2.2. Содержание рекомендаций

Принятие решений при КБС включает в себя точный диагноз, определение сроков операции, оценку риска и выбор на их основе оптимального типа вмешательства. В этих рекомендациях основное внимание уделяется приобретённой КБС и её лечению, и они не направлены на ведение больных с эндокардитом или врожденными клапанными пороками, включая пороки клапана легочной артерии, поскольку по этим темам были опубликованы отдельные рекомендации ЕОК.

2.3. Новый формат рекомендаций

Новое руководство было адаптировано для упрощения его использования в клинической практике, и по запросу читателей было сфокусировано на сжатых, четко сформулированных рекомендациях. Суть каждого раздела представлена в конце *Ключевыми положениями*. Имеющиеся *пробелы в доказательной базе* перечислены в качестве возможных направлений будущих исследований. **Настоящий текст рекомендаций гармонизирован с опубликованной ранее главой по КБС Учебника по кардиологии ESC, который свободно доступен через Интернет (<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx391#supplementary-data>).** Рекомендации и учебник согласуются между собой. Исходная информация и подробное обсуждение данных, послуживших основой для рекомендаций, представлены в соответствующей главе Учебника.

2.4. Как пользоваться рекомендациями

Комитет подчеркивает, что наиболее подходящее лечение у отдельных пациентов в конкретном сообществе, в конечном счёте, определяется многими факторами. Эти факторы включают наличие диагностического оборудования, опыт кардиологов и хирургов, особенно в области пластики клапанов и чрескожных вмешательств, и, в частности, пожеланий хорошо информированных пациентов. Кроме того, из-за отсутствия большого количества фактических данных, в области КБС, большинство рекомендаций основаны, главным образом, на мнении экспертов. Поэтому в ряде клинических условий отклонения от этих рекомендаций могут быть уместными.

3. Общие комментарии

Целью оценки состояния больных с КБС является диагностика, количественное определение и оценка

Таблица 3

Вопросы, на которые необходимо ответить при обследовании пациентов, планируемых на клапанное вмешательство

Вопросы
• Насколько тяжёлая КБС?
• Какова этиология КБС?
• Есть ли у пациента клинические симптомы?
• Связаны ли эти симптомы с клапанным заболеванием?
• Есть ли у асимптомного пациента признаки того, что исход заболевания ухудшится, если вмешательство будет отложено?
• Каковы ожидаемая продолжительность жизни пациента ^а и ожидаемое качество жизни?
• Перевешивает ли ожидаемая польза от вмешательства его риски?
• Каков оптимальный характер вмешательства? Хирургическая замена клапана (механическим или биологическим протезом), хирургическая пластика клапана или транскатетерная процедура?
• Достаточны ли имеющиеся ресурсы клиники (опыт клиники и результативность каждого варианта вмешательств) для планируемого вмешательства?
• Каковы пожелания пациента?

Примечание: ^а — продолжительность жизни должна оцениваться с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и средней продолжительности жизни в конкретной стране.

Сокращение: КБС — клапанная болезнь сердца.

механизма КБС, а также её последствий. Принятие решения о вмешательстве должно осуществляться “Сердечной Командой” с особым опытом в КБС, в составе кардиологов, кардиохирургов, специалистов по визуализации, анестезиологов и, при необходимости, врачей общей практики, гериатров, специалистов по сердечной недостаточности, электрофизиологов или реаниматологов. Использование “Сердечной Команды” особенно целесообразно при ведении пациентов с рисками и также важно для других подгрупп, как бессимптомные пациенты, где оценка сохранности клапана является ключевым моментом в принятии решений. Основные вопросы для оценки состояния пациента с целью клапанного вмешательства представлены в таблице 3.

3.1. Обследование больного

Для диагностики и лечения КБС ключевое значение имеют тщательное изучение истории болезни и жалоб, а также надлежащий физический осмотр, в частности, аускультация и выявление симптомов сердечной недостаточности (СН). Кроме того, особое внимание следует уделять оценке экстракардиальных нарушений — сопутствующих заболеваний и общего состояния.

3.1.1. Эхокардиография

Вслед за адекватным клиническим обследованием, эхокардиография (ЭхоКГ) является ключевым методом в подтверждении диагноза КБС, а также для оценки её тяжести и прогноза. Эхо-КГ-исследование должно выполняться и интерпретироваться надлежащим образом подготовленными специалистами [1].

ЭхоКГ-критерии диагностики тяжёлого клапанного стеноза и регургитации рассматриваются в специальных документах [2-4]. Рекомендации по стенотическим поражениям указаны в соответствующих разделах, а количественная оценка выраженности регургитации суммирована в таблице 4. Настоятельно рекомендуется использовать комплексный подход, включающий различные критерии, а не ориентироваться на единичные измерения. ЭхоКГ также имеет ключевое значение для оценки морфологии и функции клапана, а также для оценки осуществимости и показаний к конкретным инвазивным вмешательствам.

Показатели увеличения и сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) являются значимыми прогностическими факторами. Также следует оценивать давление в легочной артерии, а также функцию правого желудочка (ПЖ) [5]. Следует рассмотреть возможность выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) в случаях, когда трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) недостаточно качественная или при подозрении на тромбоз, дисфункцию клапанного протеза или эндокардит.

Интраоперационная ЧП-ЭхоКГ используется для контроля выполнения чрескожных вмешательств на митральном и аортальном клапанах, для мониторинга результатов всех видов хирургических вмешательств на клапанах, а также для чрескожной имплантации или замены клапана.

3.1.2. Другие неинвазивные методы обследования

3.1.2.1. Нагрузочные тесты

Основная цель нагрузочных тестов заключается в том, чтобы выявить объективную симптоматику у субъективно бессимптомных больных или у пациентов, имеющих неспецифические симптомы. Эти тесты особенно полезны для стратификации риска при аортальном стенозе [8]. Пробы с физической нагрузкой также помогают определить уровень рекомендуемой физической активности, в том числе, спортивные нагрузки.

Стресс-ЭхоКГ может установить кардиальную природу одышки. Прогностическое значение этого исследования было подтверждено, главным образом, при аортальном стенозе и митральной регургитации [9].

Оценка коронарного резерва (или “сократительного резерва”) с использованием стресс-ЭхоКГ с добутамином полезна для оценки выраженности стеноза аорты и для стратификации хирургического риска при аортальном стенозе с низким градиентом давления и сниженной функцией ЛЖ, а также для оценки возможности обратного ремоделирования у больных с СН и функциональной митральной

Таблица 4

Эхокардиографические критерии для определения тяжести клапанной регургитации: интегративный подход (адаптировано по Lancellotti, et al. [2, 6, 7])

	Аортальная недостаточность	Митральная недостаточность	Трикуспидальная недостаточность
Качественные			
Морфология клапана	Аномальный/"молотящий"/большой дефект коаптации	Аномальный/"молотящий"/большой дефект коаптации	Аномальный/"молотящий"/большой дефект коаптации
Цвет потока струи регургитации	Большая центральная струя, переменная — по краям ^a	Очень большая центральная или прилегающая краевая струя, турбулентный поток, достигающий задней стенки ЛП	Очень большая центральная или краевая струя, достигающая стенок ^a
Допплеровский сигнал струи регургитации	Плотная	Плотная/треугольная	Плотная/треугольная с ранним пиком (<2 м/с при выраженной ТрН)
Другие	Инверсия голодиастолического потока в нисходящей аорте (КДС >20 см/с)	Большая зона конвергенции потока ^a	-
Полуколичественные			
Ширина перешейка регургитации (мм)	>6	≥7 (>8 при двумерном изображении) ^b	≥7 ^a
Входящий венозный поток ^c	-	Обратный систолический ток в легочных венах	Обратный систолический ток в печеночных венах
Входящий поток	-	Доминирующий Е-пик ≥1,5 м/с ^d	Доминирующий Е-пик ≥1 м/с ^e
Другое	Время полу-спада давления <200 мс ^f	ИЛСК митральный/ИЛСК аортальный >1,4	Радиус ПЗР >9 мм ^g
Количественные			
ЭПР (мм ²)	≥30	Первичная ≥40	Вторичная ^h ≥20
Объем регургитации (мл/сокращение)	≥60	≥60	≥45
Увеличение сосудов/камер сердца	ЛЖ	ЛЖ, ЛП	ПЖ, ПП, верхняя полая вена

Примечание: ^a — при числе Найквиста 50-60 см/с, ^b — для среднего между апикальной четырех- и двух-камерной проекций, ^c — при отсутствии других причин притупления систолического пика (фибрилляция предсердий, повышение давления в предсердиях), ^d — в отсутствии других причин повышения давления в ЛП и митрального стеноза, ^e — в отсутствии других причин повышения давления в ПП, ^f — время полу-спада давления укорачивается при повышении диастолического давления в ЛЖ, приеме вазодилаторов, у пациентов с мягкой расширенной аортой, и удлиняется при хронической аортальной недостаточности, ^g — базовое число Найквиста смещено к 28 см/с, ^h — различные пороговые значения используются при вторичной митральной недостаточности, когда ЭПР >20 мм² и объем регургитации >30 мл, выделяют подгруппу пациентов с повышенным риском кардиальных событий.

Сокращения: КДС — конечно-диастолическая скорость, ЭПР — эффективная площадь регургитации, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПЗР — проксимальная зона регургитации, ПП — правое предсердие, ТрН — трикуспидальная недостаточность, ИЛСК — интеграл линейной скорости кровотока.

регургитацией после вмешательств на митральном клапане [10, 11].

3.1.2.2. Магнитно-резонансная томография сердца

У больных с низким качеством ЭхоКГ или с противоречивыми результатами исследований, для оценки тяжести поражения клапанов, в том числе, выраженности регургитации, а также для оценки объема желудочков, систолической функции, аномалий восходящей аорты и фиброза миокарда, следует использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца. МРТ сердца является эталонным методом для оценки объемов и функции ПЖ, и поэтому особенно полезна для оценки последствий трикуспидальной регургитации [12].

3.1.2.3. Компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) может использоваться для оценки тяжести поражения клапанов, особенно при аортальном сте-

нозе [13, 14] и грудной аорты. МСКТ играет важную роль в обследовании пациентов с КБС, которым планируются транскатетерные вмешательства, в частности, эндоваскулярное трансаортальное протезирование аортального клапана (TAVI), и предоставляет важную информацию на этапе планирования процедуры. Из-за его высокой отрицательной прогностической ценности МСКТ может быть полезна для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с низким риском атеросклероза.

3.1.2.4. Видеофлюороскопия

Видеофлюороскопия особенно полезна для оценки механической дисфункции запирающего элемента искусственного клапана.

3.1.2.5. Биомаркеры

Сывороточный уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) имеет отношение к функциональному классу СН по классификации NYHA, осо-

бенно при аортальном стенозе и митральной регургитации [15]. Натрийуретический пептид может иметь значение для стратификации риска и определения сроков вмешательства, особенно у бессимптомных пациентов.

3.1.3. Инвазивные исследования

3.1.3.1. Коронарная ангиография

Коронарная ангиография (КАГ) показана для оценки ИБС при планировании открытого или эндоваскулярного вмешательства, для определения показаний к сопутствующей коронарной реваскуляризации (см. следующую таблицу рекомендаций) [16]. В качестве альтернативы у пациентов низкого риска для исключения ИБС может использоваться МСКТ.

3.1.3.2. Катетеризация сердца

Измерение давления и сердечного выброса, или оценка функции желудочков и клапанной регургитации с помощью внутривенной ангиографии или аортографии ограничиваются ситуациями, когда неинвазивной оценки этих параметров недостаточно, или она противоречит результатам клинического обследования. Когда единственным показанием к хирургическому лечению является высокое давление в легочной артерии, рекомендуется подтверждение данных ЭхоКГ результатами инвазивного измерения.

3.1.4. Оценка сопутствующих заболеваний

Тактика дополнительного обследования для оценки сопутствующих заболеваний определяется результатами клинического исследования.

3.2. Стратификация риска

Стратификация риска применяется к любым вмешательствам и необходима для сопоставления риска в результате вмешательства против предполагаемого естественного течения КБС, что ложится в основу принятия решения. Основной опыт накоплен для хирургических вмешательств и TAVI. Исследование EuroSCORE I (<http://www.euroscore.org/calc.html>) переоценивает хирургическую летальность, и предлагаемая в нём оценка риска неудовлетворительна. Соответственно, это исследование больше не следует использовать при принятии решений. Оценки исследования EuroSCORE II и шкала Общества торакальных хирургов (ОТХ) (<http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/>) позволяют точнее дифференцировать пациентов высокого и низкого хирургического риска и более точно прогнозировать послеоперационные результаты хирургической коррекции клапанов [17, 18]. Шкалы риска недостаточно принимают во внимание тяжесть заболевания, а также не включают такие серьёзные факторы риска, как общая астенизация, кальциноз аорты, лучевую болезнь

Лечение ИБС у пациентов с КБС (адаптировано по Windecker, et al. [16])

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Диагностика ИБС		
Коронароангиография ^c рекомендуется перед клапанной хирургией у пациентов с тяжелой КБС и любым из следующих факторов: • сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; • подозрение на ишемию миокарда ^d ; • систолическая дисфункция ЛЖ; • мужчины старше 40 лет и женщины в постменопаузе; • один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.	I	C
Коронароангиография рекомендуется в рамках обследования при вторичной митральной недостаточности от умеренной до тяжелой степени.	I	C
КТ-ангиографию следует рассматривать как альтернативу коронарной ангиографии перед операцией на клапанах у пациентов с тяжелой КБС и низкой вероятностью ИБС, или у которых стандартная коронароангиография технически невозможна или связана с высоким риском.	Ila	C
Показания к реваскуляризации миокарда		
АКШ рекомендуется пациентам с первичными показаниями к хирургическому лечению аортального/митрального клапана и стенозом коронарных артерий >70% диаметра в проксимальных сегментах ^e .	I	C
АКШ следует рассматривать у пациентов с первичными показаниями к хирургическому лечению аортального/митрального клапана и стенозом коронарных артерий ≥50-70% диаметра в проксимальных сегментах.	Ila	C
ЧКВ следует рассматривать у пациентов с первичными показаниями к TAVI и стенозом коронарных артерий >70% диаметра в проксимальных сегментах.	Ila	C
ЧКВ следует рассматривать у пациентов с первичными показаниями к транскатетерным вмешательствам на митральном клапане и стенозом коронарных артерий >70% диаметра в проксимальных сегментах.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — для исключения ИБС у пациентов с низким риском атеросклероза следует использовать МСКТ, ^d — боли в грудной клетке, отклонения в результатах неинвазивных тестов, ^e — может рассматриваться при стенозе ствола левой коронарной артерии ≥50%.

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, КБС — клапанная болезнь сердца.

и т.д., что накладывает серьезные ограничения на их практическое использование. Хотя EuroSCORE I существенно завышает риск 30-дневной летальности, и в этом отношении лучше пользоваться более совершенным EuroSCORE II, тем не менее, эти оценки содержатся в последней версии для сравнения, поскольку они использовались во многих исследованиях/регистрах TAVI, и могут быть по-прежнему полезны для выделения подгрупп больных при выборе типа вмешательства и прогнозирования

1-годовой летальности. Обе шкалы демонстрировали вариативность в оценке исходов эндоваскулярных вмешательств (TAVI), но были полезны для выявления пациентов с низким хирургическим риском. Новые шкалы риска были разработаны для более точной и детальной оценки риска 30-дневной летальности у больных, которым планировалось TAVI, хотя и с многочисленными ограничениями [19, 20].

Опыт стратификации риска накапливается для других интервенционных процедур, таких, как реконструкция митрального клапана с использованием методики “край в край”. По-прежнему крайне важно не полагаться только на шкалу риска при оценке состояния больных и не определять безоговорочно показания и тип вмешательства. Необходимо принимать во внимание ожидаемую продолжительность жизни больного, ожидаемое качество жизни и предпочтения пациента, а также возможности клиники. Следует также учитывать ненужность вмешательств у тех пациентов, которые маловероятно получают пользу от лечения, особенно когда рассматриваются процедуры TAVI и реконструкция митрального клапана “край в край” [21]. Мультидисциплинарная Клапанная Группа должна анализировать весь комплекс данных о пациенте и принимать окончательное решение об оптимальной стратегии лечения. Наконец, пациенту и его семье должна быть предоставлена детальная информация и оказана помощь в принятии решения о наилучшем для них варианте лечения [22].

3.3. Особые условия в отношении пожилых пациентов

Ограничения подвижности, выявляемые при помощи теста 6-минутной ходьбы и зависимость от кислорода, являются основными факторами, связанными с повышенной летальностью после процедуры TAVI и других вариантов лечения КБС [23, 24]. Сочетание тяжелой болезни легких, послеоперационной боли после стернотомии или торакотомии, а также длительная анестезия у пациентов, которым было выполнено классическое хирургическое протезирование аортального клапана (ХПАК), может способствовать развитию легочных осложнений. Снижение функции почек увеличивает летальность после хирургической коррекции КБС, TAVI и эндоваскулярной реконструкцией митрального клапана по методике “край в край” [25], особенно при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Болезни коронарных, цереброваскулярных и периферических артерий оказывают негативное влияние на раннюю и позднюю выживаемость после хирургических вмешательств и TAVI [22].

Помимо специфических сопутствующих заболеваний, растет интерес к оценке общей астенизации, интегральному показателю нарушения функциональ-

ного, когнитивного и пищевого статуса. Астенизация связана с повышенной заболеваемостью и летальностью после клапанных операций и TAVI [26]. Оценка астенизации должна опираться не на субъективный подход, как, например, “тест глазных яблок”, а на комбинацию различных объективных оценок. Для оценки астенизации имеются различные методики [23, 26, 27].

3.4. Профилактика эндокардита

Антибиотикопрофилактику следует рассматривать при вмешательствах высокого риска у пациентов с клапанными протезами, включая установленные эндоваскулярно, а также при реконструкциях с использованием протезных материалов, и у больных, имеющих в анамнезе инфекционный эндокардит [28]. Для этой группы больных при любых инвазивных процедурах рекомендуются строгие асептические меры, в том числе, касающиеся гигиены полости рта и кожи. Антибактериальную профилактику следует рассматривать и при стоматологических процедурах, связанных с манипуляциями на деснах, периапикальной области зубов или слизистой оболочке ротовой полости [28].

3.5. Профилактика ревматизма

Профилактика ревматической болезни сердца должна быть, главным образом, направлена на предотвращение первого приступа острого ревматизма. Антибиотикотерапия группы болезней горла, вызванных бактериями *Streptococcus A*, является основой первичной профилактики. У пациентов с ревматической болезнью сердца рекомендуется вторичная долгосрочная профилактика ревматической лихорадки. У пациентов высокого риска в зависимости от тяжести КБС и носительства *Streptococcus A*, следует рассматривать пожизненную профилактику [29–31].

3.6. Концепция Клапанной Группы и Клапанного Центра

Основная идея Клапанных Центров как центров передового опыта в лечении КБС заключается в обеспечении лучшего качества медицинской помощи. Это достигается за счет большого объема операций, что приводит к постоянному тренингу и повышению квалификации, непрерывному образованию и клиническому интересу. Специализация также ведет к своевременному обращению пациентов до развития необратимых осложнений и оценки сложных форм КБС. Методики с резко возрастающей кривой обучаемости более результативны в клиниках с большими объемами операций и большим опытом [32]. Эти основные аспекты представлены в таблице 5.

Клапанный Центр должен иметь структурированные учебные программы [32]. Кардиохирурги и кардиологи, выполняющие любые клапанные вмеша-

Таблица 5

Рекомендованные компетенции для Центра Клапанной Хирургии (с изменениями из Chambers, et al. [32])

Компетенции
Мультидисциплинарная команда специалистов с компетенциями в области протезирования клапанов, хирургии дуги аорты, пластики митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также транскатетерных аортальных и митральных процедур, включая повторные операции и интервенции.
Визуализирующие методики, включая 3D и стресс-эхокардиографию, периоперативное ЧП-ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца, позитронно-эмиссионную томографию-КТ.
Регулярное взаимодействие с общественностью, другими клиниками, экстра-кардиальными подразделениями, между кардиологами, интервенционными специалистами и кардиохирургами.
Резервные возможности, включая других кардиологов, кардиохирургов, реаниматологов и врачей других специальностей.
Контроль результатов: - Строгий внутренний аудит смертности и осложнений, доли реконструктивных операций, сроков реабилитации и частоты повторных операций с оценкой катамнеза не менее 1 года; - Внутренняя и внешняя открытость результатов; - Участие в национальных или европейских контролях качества.

Сокращения: 3D — трехмерный, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

тельства, должны проходить специализированное обучение в рамках основной сертификационной подготовки. Изучение новых методов должно проводиться путем наставничества, чтобы минимизировать влияние “кривой обучаемости”.

Взаимосвязь между количеством процедур и исходами операций в открытой и эндоваскулярной хирургии сложна, но ею нельзя пренебрегать [33-35]. Однако точное число процедур, необходимое отдельному хирургу или клинике для обеспечения высококачественной медицинской помощи, остается дискуссионным, и требуется больше научных данных для подготовки четких рекомендаций. Тем не менее, были разработаны стандарты, определяющие минимальные требования для выполнения кардиохирургических вмешательств [36]. Необходим опыт полного спектра хирургических процедур, включая протезирование клапанов; хирургию корня аорты; пластику митрального, трикуспидального и аортального клапанов; клапанную реконструкцию при таких осложнениях, как эндокардит, абсцесс корня аорты; лечение фибрилляции предсердий (ФП), а также хирургическая реваскуляризация миокарда. Спектр интервенционных процедур в дополнение к TAVI должен включать митральную вальвулопластику, пластику митрального клапана (методика “край-в-край”), закрытие дефектов межпредсердной перегородки, закрытие парапротезных фистул и ушивание ушка левого предсердия (ЛП), а также чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Должен быть экспертный уровень в области интервенционного и хирургического лечения сосудистых заболеваний и их осложнений. Необходима тщательная регистрация результатов выполнения операций и исходов лечения пациентов на уровне данного Клапанного Центра, а также участие в национальных или международных ESC/EACTS регистрах.

3.7. Лечение сопутствующих заболеваний

3.7.1. Ишемическая болезнь сердца

Использование стресс-тестов для выявления ИБС, ассоциированной с тяжелой клапанной дисфункцией, не рекомендуется из-за их низкой диагностической ценности и потенциальных рисков. Краткое изложение лечения сопутствующей ИБС приведено в Разделе 3.1.3.1 (см. таблицу рекомендаций по лечению ИБС у пациентов с КБС) и подробно описано в специальных рекомендациях [16].

3.7.2. Фибрилляция предсердий

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) одобрены только для не-клапанной ФП, но единого определения этого термина нет [37]. Результаты недавних рандомизированных исследований по ФП поддерживают использование ривароксана, апиксана, дабигатрана и эноксана у пациентов с ФП

и аортальным стенозом, аортальной регургитацией и митральной регургитацией [38-41]. Использование НОАК не рекомендуется у пациентов с ФП, связанных с умеренным и тяжелым митральным стенозом в связи с отсутствием данных и очень высоким риском тромбоэмболии. Несмотря на отсутствие данных, НОАК могут использоваться у пациентов с ФП с биологическими протезами аорты не ранее 3 мес. после имплантации, но пациентам с любыми механическими протезами они строго противопоказаны [42, 43].

Хирургическая абляция ФП в сочетании с хирургией митрального клапана эффективна в снижении частоты ФП, но ценой более частой имплантации кардиостимуляторов, и не влияет на краткосрочную выживаемость [44]. Хирургическая абляция должна рассматриваться для пациентов с симптомной ФП, и может рассматриваться для больных с бессимптомной ФП, если выполнима с минимальным риском. Решение должно приниматься с учётом других важных факторов, таких, как возраст, длительность ФП и размер ЛП. Хирургическая пластика ЛП или наружное клипирование ушка ЛП можно рассматривать в сочетании с хирургическим вмешательством на клапанах, хотя и нет доказательств того, что это снижает риск тромбоэмболии. Для пациентов с ФП и факторами риска развития инсульта в настоящее время рекомендуется долгосрочная пероральная антикоагулянтная терапия, но также может быть выполнена абляция ФП и/или хирургическая пластика или

окклюзия ЛП [37]. Рекомендации по лечению ФП при КБС приведены в следующей таблице.

Лечение фибрилляции предсердий у больных с КБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антикоагуляция		
НОАК следует рассматривать как альтернативу АВК у пациентов с аортальным стенозом, аортальной и митральной недостаточностью и с фибрилляцией предсердий [38-41].	Ila	B
НОАК следует рассматривать как альтернативу АВК после трёх мес. после имплантации у пациентов с фибрилляцией предсердий, связанной с хирургическим или транскатетерным протезированием аортального клапана биологическим протезом.	Ila	C
Использование НОАК не рекомендуется у пациентов с фибрилляцией предсердий и митральным стенозом умеренной и тяжелой степеней.	III	C
НОАК противопоказаны пациентам с механическими клапанными протезами [45].	III	B
Хирургические вмешательства		
Хирургическую абляцию фибрилляции предсердий следует рассматривать у пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий, которым выполняется клапанная хирургия [37].	Ila	A
Хирургическую абляцию фибрилляции предсердий можно рассматривать у пациентов с асимптомной фибрилляцией предсердий, которым выполняется клапанная хирургия, если она выполнима с минимальным риском.	IIb	C
Хирургическая резекция или ушивание ушка ЛП может быть рассмотрено у пациентов, которым выполняется клапанное вмешательство [46].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ЛП — левое предсердие, КБС — клапанная болезнь сердца.

Ключевые положения

- Тщательные осмотр, изучение анамнеза и симптомов пациента имеют решающее значение для диагностики и лечения КБС.
- ЭхоКГ является ключевым методом диагностики КБС, оценки её выраженности и прогноза. Остальные неинвазивные исследования, такие, как стресс-тесты, МРТ, компьютерная томография (КТ), флюороскопия и биомаркёры, являются дополнительными, а инвазивные исследования, кроме предоперационной КАГ, ограничиваются только теми ситуациями, когда неинвазивные исследования не информативны.
- Стратификация риска имеет важное значение для принятия решения о соотношении риска вмешательства против ожидаемого естественного течения КБС.
- Принятие решения в отношении пожилых пациентов требует учёта специальных условий, в том числе, ожидаемой продолжительности и качества жизни, сопутствующих заболеваний и общего состояния (астенизации).

• Для обеспечения высококачественной медицинской помощи пациентам и обеспечения надлежащего уровня подготовки врачей необходимы Центры Клапанной Хирургии с высокоспециализированными мультидисциплинарными командами специалистов, комплексным оборудованием и достаточным объемом процедур.

• НОАК могут использоваться у пациентов с ФП и стенозом аорты, аортальной регургитацией, митральной регургитацией или биопротезами аортального клапана не ранее, чем через 3 мес. после имплантации, но противопоказаны при митральном стенозе и механических клапанных протезах.

Пробелы доказательной базы

- Необходимо разработать более эффективные подходы к стратификации риска, особенно в отношении выбора между хирургическими и эндоваскулярными процедурами, а также для предотвращения бесполезных вмешательств.
- Должно быть определено минимальное количество процедур в пересчёте на специалиста и на клинику, необходимые для достижения оптимальных результатов лечения.
- Следует изучить безопасность и эффективность НОАК у пациентов, перенесших хирургическое или транскатетерное биопротезирование в первые 3 мес. после имплантации.

4. Аортальная недостаточность

Аортальная недостаточность может быть результатом врождённого порока развития створок аортального клапана и/или аномалиями геометрии корня и восходящего отдела аорты. Наиболее распространенным этиологическим фактором в западных странах являются дегенеративная недостаточность трёх- или двустворчатого аортального клапанов, что составляет около 2/3 всех причин аортальной недостаточности в европейском исследовании Euro Heart Survey по КБС [47]. Другие причины представлены инфекционным и ревматическим эндокардитом. Основными причинами острой тяжелой аортальной недостаточности являются инфекционный эндокардит и, реже, расслоение аорты.

4.1. Обследование

4.1.1. Эхокардиография

ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ) является основным методом диагностики для описания анатомии клапана, степени аортальной недостаточности, выявления её механизма, уточнение морфологии аорты и определения возможности клапан-сохраняющей хирургии или клапанного протезирования [48, 49].

Необходимые параметры оценки включают в себя:

- Оценку морфологии клапана: является ли клапан трёхстворчатым, двустворчатым, одностворчатым или четырёхстворчатым.

- Определение направления потока аортальной регургитации в проекции по длинной оси (центральной или эксцентрической) и ее наличие в проекции по короткой оси (центральная или комиссуральная).

- Идентификация механизма по тому же принципу, что и для митральной недостаточности: нормальные створки, но недостаточная их коаптация вследствие дилатации корня аорты с центральным обратным током крови (тип 1), пролапс створок с эксцентричным потоком (тип 2) или ретракция деформированных створок с большим центральным или эксцентричным обратным током крови (тип 3) [48].

- Количественная оценка аортальной недостаточности должна быть комплексной, с учётом всех качественных, полуколичественных и количественных параметров [2, 6] (табл. 4).

- Измерение размеров ЛЖ и оценка его функции. Расчёт отношения размера ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) рекомендуется для больных не большого роста (ППТ $<1,68 \text{ м}^2$) [50]. Новые параметры, получаемые при помощи трехмерной (3D) ЭхоКГ, тканевого доплера, оценка деформации и скорости деформации ЛЖ, могут быть полезны, особенно у пациентов с пограничной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), так как они могут помочь в принятии решения об операции [51].

- Измерение корня аорты и восходящей аорты в двумерном (2D) режиме выполняют на четырех уровнях: на уровне фиброзного кольца аортального клапана, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящего отдела аорты [52]. Измерения выполняются парастеральной позиции по длинной оси способом “от ведущего края к ведущему краю” в конце диастолы, за исключением диаметра фиброзного кольца аортального клапана, которое измеряется в середине систолы. Для принятия хирургических решений, важно различать три фенотипа восходящей аорты: аневризмы корня аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы $>45 \text{ мм}$), аневризма восходящего отдела дуги аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы $<40\text{--}45 \text{ мм}$) и изолированная аортальная недостаточность (все диаметры $<40 \text{ мм}$). Для учета размеров тела рекомендуется расчет индексированных значений [53].

- Если обсуждается пластика аортального клапана или клапан-сохраняющая хирургия корня аорты, оценка выполнимости этих процедур должна быть верифицирована предоперационной ЧП-ЭхоКГ.

- Интраоперационная оценка хирургических результатов с помощью ЧП-ЭхоКГ является обязательной для пациентов, у которых был сохранён или реконструирован аортальный клапан.

4.1.2. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца

МРТ сердца следует использовать для количественной оценки степени недостаточности, когда

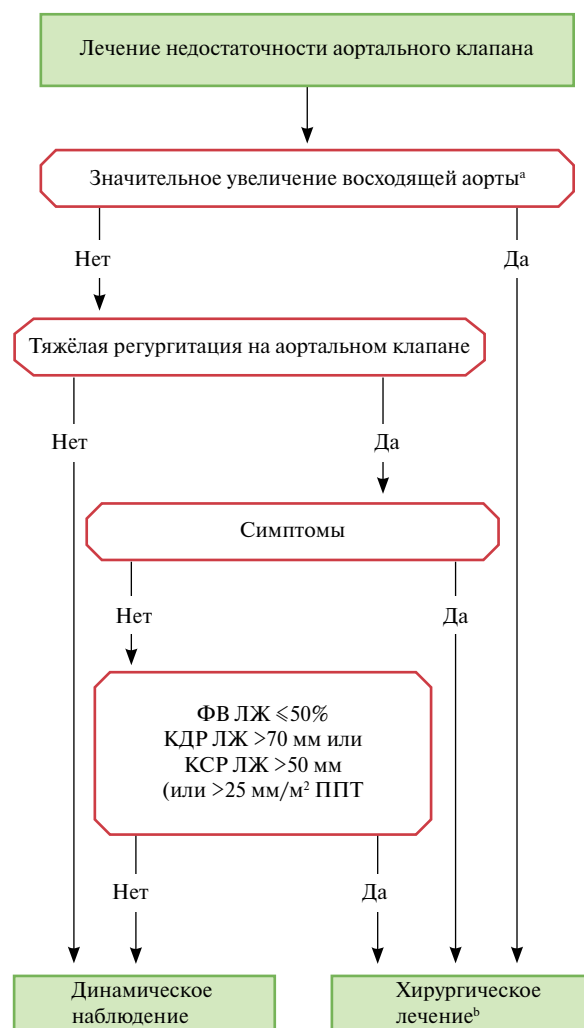


Рис. 1. Лечение недостаточности аортального клапана.

Примечание: ^а — определение см. в таблице показаний к хирургическому лечению тяжёлой аортальной недостаточности и болезней корня аорты, ^б — хирургическое лечение также должно рассматриваться, если значительные изменения в ЛЖ или корне аорты развиваются во время динамического наблюдения (см. таблицу показаний к хирургическому лечению при тяжёлой аортальной недостаточности и болезнях корня аорты в Разделе 4.2).

Сокращения: AoN — недостаточность аортального клапана, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

результаты ЭхоКГ-измерений противоречивы. У пациентов с дилатацией аорты для оценки её максимального диаметра рекомендуется выполнять МСКТ. МРТ может использоваться для динамического наблюдения, но показания к операции должны предпочтительно базироваться на данных КТ. Существуют различные подходы к измерению диаметра аорты, и это может привести к расхождениям оценки результатов на 2–3 мм, что может повлиять на решение по ведению больного. Для улучшения воспроизводимости данных рекомендуется измерять диаметр аорты методом “от внутреннего края до внутреннего

края” в конце диастолы строго в поперечной плоскости путем двойной наклонной реконструкции, перпендикулярно направлению кровотока в соответствующем сегменте. Следует указывать диаметр фиброзного кольца, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, восходящего отдела и дуги аорты. Максимальным диаметром корня аорты следует считать расстояние от синуса до синуса, а не от синуса до комиссуры, так как оно лучше коррелирует с максимальным диаметром по длинной оси “от ведущего края к ведущему краю” на ЭхоКГ [54, 55].

4.2. Показания к операции

Острая аортальная недостаточность может потребовать экстренного хирургического вмешательства. основной причиной аортальной недостаточности является инфекционный эндокардит и расслоение аорты. Для этих ситуаций разработаны специализированные рекомендации [28, 56]. Показания к хирургическим вмешательствам при хронической аортальной недостаточности кратко изложены далее в этом разделе (показания к операции при тяжелой аортальной недостаточности и заболеваниях дуги аорты) и на рисунке 1, и могут быть связаны с симптоматикой, состоянием ЛЖ или дилатацией аорты.

У симптомных пациентов хирургическое вмешательство рекомендуется независимо от значения ФВ ЛЖ, за исключением крайних случаев тяжелой аортальной недостаточности, сопровождающейся высоким хирургическим риском осложнений [57]. У бессимптомных пациентов с тяжелой аортальной недостаточностью снижение функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 50\%$) и расширение ЛЖ с конечным диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) > 70 мм или конечным систолическим размером левого желудочка (КСР ЛЖ) > 50 мм ассоциировано с плохим прогнозом, поэтому при достижении этих значений показано хирургическое вмешательство [58]. У больных небольшого роста более адекватно будет использовать отношение КСР ЛЖ к ППТ с пороговым значением 25 мм/м^2 [50]. Больным, не достигшим пороговых значений для хирургического вмешательства, требуется регулярное динамическое наблюдение, а нагрузочные тесты направлены на выявление больных с пограничными симптомами. У истинно асимптомных пациентов для определения оптимальных сроков операции решающее значение имеет регулярная оценка клинического состояния и функции ЛЖ. Быстрое прогрессирование дилатации ЛЖ или снижение его сократительной способности при обследовании в динамике является основанием для хирургического вмешательства.

У пациентов с расширением аорты показания к операции лучше всего определены для больных с синдромом Марфана и дилатацией корня аорты [59]. Аневризмы корня аорты требуют протезирования корня аорты с сохранением или без сохранения

нативного аортального клапана, но с обязательной реимплантацией коронарных артерий. Напротив, аневризмы восходящего отдела аорты требуют только протезирования восходящего отдела аорты без коронарной реимплантации. У пациентов с пограничным для операции диаметром аорты следует учитывать семейный анамнез, возраст и предполагаемый риск вмешательства. У лиц с двустворчатым аортальным клапаном и без тяжелой регургитации профилактическую операцию следует рассматривать начиная с диаметра аорты ≥ 55 мм или ≥ 50 мм при наличии дополнительных факторов риска или коарктации аорты (см. таблицу рекомендаций по показаниям к операции при тяжелой аортальной недостаточности и болезнях аорты). Хирургическое лечение показано всем больным с синдромом Марфана и максимальным диаметром аорты ≥ 50 мм. У пациентов с синдромом Марфана и дополнительными факторами риска, а также у пациентов с мутациями в генах *TGFBR1* или *TGFBR2* (включая синдром Лойеса-Дитца) хирургию следует рассматривать при максимальном диаметре аорты ≥ 45 мм [60]. По-видимому, в последней группе особенно высокий риск имеют женщины с малой ППТ, пациенты с мутациями в гене *TGFBR2* и пациенты с тяжелой экстрааортальной патологией, поэтому хирургическое вмешательство у них может рассматриваться уже при диаметре аорты ≥ 40 мм [60]. При диаметре корня аорты ≥ 55 мм хирургическое вмешательство рекомендуется независимо от степени аортальной недостаточности и строения аортального клапана [61]. Для пациентов, имеющих показания к операции на аортальном клапане, расширение аорты ≥ 45 мм, считается показанием к одновременной операции на корне или восходящей части аорты. Персонализированные решения должны также учитывать рост пациента, этиологию болезни клапана (двустворчатый клапан), а также форму и толщину стенки восходящей аорты, оцениваемые интраоперационно.

Несмотря на то, что стандартной процедурой у большинства пациентов с аортальной недостаточностью является протезирование клапана, у пациентов с эластичными некальцинированными трёхстворчатыми или двухстворчатыми клапанами, с аортальной недостаточностью I типа (расширение корня аорты с нормальной подвижностью створок или II типа (пролапс створок) следует рассматривать пластику клапанов или клапан-сохраняющую хирургию [6, 48, 49]. В экспертных центрах клапан-сохраняющее протезирование дуги аорты и протезирование клапанов, в случае их выполнения имеют хорошие долгосрочные результаты при низкой частоте клапанопосредованных событий и хорошее качество жизни [62-65]. Выбор хирургической процедуры должен учитывать опыт врачебной команды, наличие аневризмы корня аорты, особенностей створок, ожидае-

мую продолжительность жизни и желательную антикоагулянтную терапию. Если Клапанная Группа заключает, что протезирование аортального клапана может быть выполнено пациенту, этим должна заниматься хирургическая бригада, имеющая соответствующую подготовку.

Показания к хирургическому вмешательству при (А) тяжёлой аортальной недостаточности и (В) заболеваниях корня аорты (независимо от степени аортальной недостаточности)

Показания к хирургическому вмешательству	Класс ^а	Уровень ^б
А. Тяжёлая аортальная недостаточность		
Хирургическое вмешательство показано симптомным пациентам [57, 58, 66, 67].	I	B
Хирургическое вмешательство показано асимптомным пациентам с ФВ ЛЖ ≤50% в покое [57, 58].	I	B
Хирургия показана пациентам, которым будет выполняться АКШ или операция на восходящей аорте или другом клапане.	I	C
Рекомендуется обсуждение Клапанной Группой отдельных пациентов ^с , у которых альтернативой протезированию может быть выполнена пластика аортального клапана.	I	C
Хирургию следует рассматривать у асимптомных пациентов с ФВ ЛЖ >50% в покое при выраженной дилатации ЛЖ: КДР ЛЖ >70 мм или КСР ЛЖ >50 мм (или КСР ЛЖ >25 мм/м ² ППТ у пациентов с небольшими размерами тела) [58, 66].	IIa	B
В. Аневризмы^д корня или восходящей дуги аорты (независимо от степени аортальной недостаточности)		
Реконструкция аортального клапана с последующей реимплантацией или ремоделирование с аортальной аннулопластикой, рекомендуется молодым пациентам с дилатацией корня аорты и трёхстворчатым аортальным клапаном, если выполняется опытными хирургами.	I	C
Хирургическое вмешательство показано пациентам с синдромом Марфана с расширением корня аорты с максимальным диаметром восходящей аорты >50 мм.	I	C
Хирургическое вмешательство должно рассматриваться у пациентов с максимальным диаметром восходящей аорты: • ≥45 мм у пациентов с синдромом Марфана и дополнительными факторами риска ^е или у пациентов с мутациями в генах <i>TGFBR1</i> или <i>TGFBR2</i> (включая синдром Лойеса-Дитца) ^г . • ≥50 мм у пациентов с двустворчатым клапаном и дополнительными факторами риска ^е или коарктацией аорты. • ≥55 мм у всех остальных пациентов.	IIa	C
	IIa	C
	IIa	C
	IIa	C
Когда определены показания к оперативному вмешательству на аортальном клапане одновременное протезирование корня аорты или восходящей дуги аорты следует обсудить у пациентов с максимальным диаметром аорты >45 мм, особенно у пациентов с двустворчатым клапаном ^е .	IIa	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — пациенты с гибкими не кальцинированными трёхстворчатым или двустворча-

тым клапаном, при наличии аортальной недостаточности I (расширение корня аорты с нормальным движением створок) или II (пролапс створок) типов [6, 48, 49], ^д — для принятия клинических решений размеры аорты должны быть подтверждены на КТ выполненным с ЭКГ-синхронизацией, ^е — семейный анамнез диссекции аорты (или спонтанные расслоения сосудов в анамнезе пациента), тяжёлая аортальная или митральная недостаточность, планирование беременности, артериальная гипертензия и/или прирост диаметра аорты >3 мм/год (при повторных измерениях с той же методики визуализации под контролем ЭКГ, выполненных на том же уровне аорты с пошаговым сравнением и подтверждённым другим методом), ^г — нижние пороговые значения 40 мм для вмешательства могут рассматриваться применительно к площади поверхности тела у пациентов небольшого роста, у пациентов с мутациями в гене *TGFBR2* или у пациентов с тяжёлыми экстра-аортальными поражениями [60], ^е — с учётом возраста, ППТ, этиологии клапанной болезни, наличия двустворчатого аортального клапана и выявленной интраоперационной формой и толщиной восходящей аорты.

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ЭКГ — электрокардиограмма.

4.3. Медикаментозное лечение

Лекарственная терапия может приводить к симптоматическому улучшению у лиц с хронической тяжёлой аортальной недостаточностью, которые не могут быть прооперированы. Оперированным пациентам, у которых сохраняются симптомы СН или гипертонии, могут быть назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторы [68, 69].

У пациентов с синдромом Марфана бета-блокаторы и/или лозартан могут замедлять дилатацию корня аорты и снижать риск аортальных осложнений; их следует рассматривать как на дооперационном, так и на послеоперационном этапе [70–72]. Хотя и без доказательной базы, но по аналогии, общепринятой клинической практикой является рекомендовать бета-блокаторы или лозартан пациентам с двустворчатым аортальным клапаном и расширением корня или восходящего отдела аорты.

Женщинам с синдромом Марфана и диаметром аорты >45 мм настоятельно рекомендуется воздержаться от беременности до хирургического лечения из-за высокого риска диссекции. Хотя при диаметре аорты <40 мм расслоение развивается редко, совершенно безопасного размера расширенной аорты не существует. При диаметре аорты от 40 до 45 мм для решения вопроса о возможности беременности без предшествующей операции важны динамика прироста аорты и семейный анамнез [73]. Хотя фактический риск расслоения аорты при наличии двухстворчатого аортального клапана недостаточно определён, беременность не рекомендуется при диаметре аорты >50 мм [74].

В отсутствии доказательной базы уровень бытовых и спортивных нагрузок при дилатации аорты остается предметом индивидуального клинического

решения. Существующие рекомендации носят строго ограничительный характер, особенно в отношении изометрических упражнений, для профилактики катастрофических осложнений [75]. Эта стратегия безусловно оправдана при заболеваниях соединительной ткани.

Учитывая семейный характер аневризм грудного отдела аорты, скрининг и направление на генетическое тестирование родственников первой степени родства пациентов с соответствующими визуализирующими исследованиями показаны больным с заболеваниями соединительной ткани. Для родственников первой степени родства пациентов с двустворчатым аортальным клапаном целесообразно проводить ЭхоКГ-скрининг.

4.4. Повторные обследования

Все бессимптомные пациенты с выраженной аортальной недостаточностью и нормальной функцией ЛЖ должны проходить обследование не менее 1 раза в год. У пациентов с впервые установленным диагнозом, или при существенной динамике в размерах ЛЖ и/или фракции выброса, или приближении к пороговым значениям показаний к операции, обследования следует выполнять с интервалом 3–6 мес. В сомнительных случаях может быть полезным определение уровня BNP, так как его прирост в динамике указывает на снижение сократительной функции ЛЖ [76]. Пациентам с минимальной и умеренной аортальной недостаточностью можно проводить клинический осмотр ежегодно, а ЭхоКГ выполнять 1 раз в 2 года.

При дилатации восходящей аорты (>40 мм) рекомендуется выполнить КТ или МРТ. Дальнейший мониторинг размеров аорты следует выполнять методом ЭхоКГ и/или МРТ. Любой прирост диаметра >3 мм должен быть подтвержден КТ ангиографией/МРТ и сопоставлен с исходными данными.

4.5. Особые группы пациентов

Если недостаточность аортального клапана, требующая хирургической коррекции, сопровождается выраженной митральной регургитацией, то оба дефекта должны быть устранены одновременно.

У пациентов с умеренной аортальной недостаточностью, которым планируется аорто-коронарное шунтирование (АКШ) или операция на митральном клапане, целесообразность вмешательства на аортальном клапане остаётся противоречивой, так как показано, что умеренная аортальная недостаточность без дилатации аорты прогрессирует очень медленно [77]. Решение Клапанной Группы о вмешательстве должно быть принято с учётом этиологии аортальной недостаточности, других клинических факторов, ожидаемой продолжительности жизни и индивидуального хирургического риска пациента.

Ключевые положения

- При аортальной недостаточности необходима оценка морфологии клапана, механизма и выраженности регургитации, а также тщательная оценка дилатации аорты.
- У бессимптомных пациентов с тяжелой аортальной недостаточностью обязательным является тщательное динамическое наблюдение за общим состоянием, размером и функцией ЛЖ.
- Самым значимым показанием к хирургическому вмешательству на клапане является наличие клинических симптомов (спонтанных или при нагрузочных пробах) и/или документированная ФВЛЖ <50% и/или КСР ЛЖ >50 мм.
- У пациентов с расширенной аортой выявление заболевания аорты и точное определение размеров аорты имеют решающее значение для определения сроков и характера вмешательства.
- У части пациентов, оперирующихся в экспертных центрах, вместо протезирования аортального клапана следует рассматривать возможность реконструкции аортального клапана и клапан-сберегающей хирургии аорты.

Пробелы доказательной базы

- Влияние ранних признаков дисфункции ЛЖ на постоперационные результаты требует дальнейших исследований.
- Критерии выбора между протезированием и реконструкцией клапана требуют доработки.
- Необходимо изучить возможные различия в рисках развития аортальных осложнений при различных подтипах аневризм аорты (локализация и морфология).
- Необходимо изучить влияние лекарственной терапии на расширение аорты у больных с двустворчатым аортальным клапаном.

5. Стеноз аортального клапана

Стеноз аортального клапана — самое частое приобретенное клапанное заболевание, требующее хирургического или эндоваскулярного вмешательства в Европе и Северной Америке, с растущей распространенностью из-за старения населения.

5.1. Обследование

5.1.1. Эхокардиография

ЭхоКГ является ключевым методом диагностики. Этим методом подтверждают наличие стеноза аортального клапана; оценивают степень его кальцификации, функцию ЛЖ и толщину его стенки; выявляют наличие сопутствующих заболеваний клапана или патологию аорты и получают другие прогностически важные данные. Ультразвуковая доплерография является предпочтительным методом оценки степени тяжести стеноза аортального клапана [4].

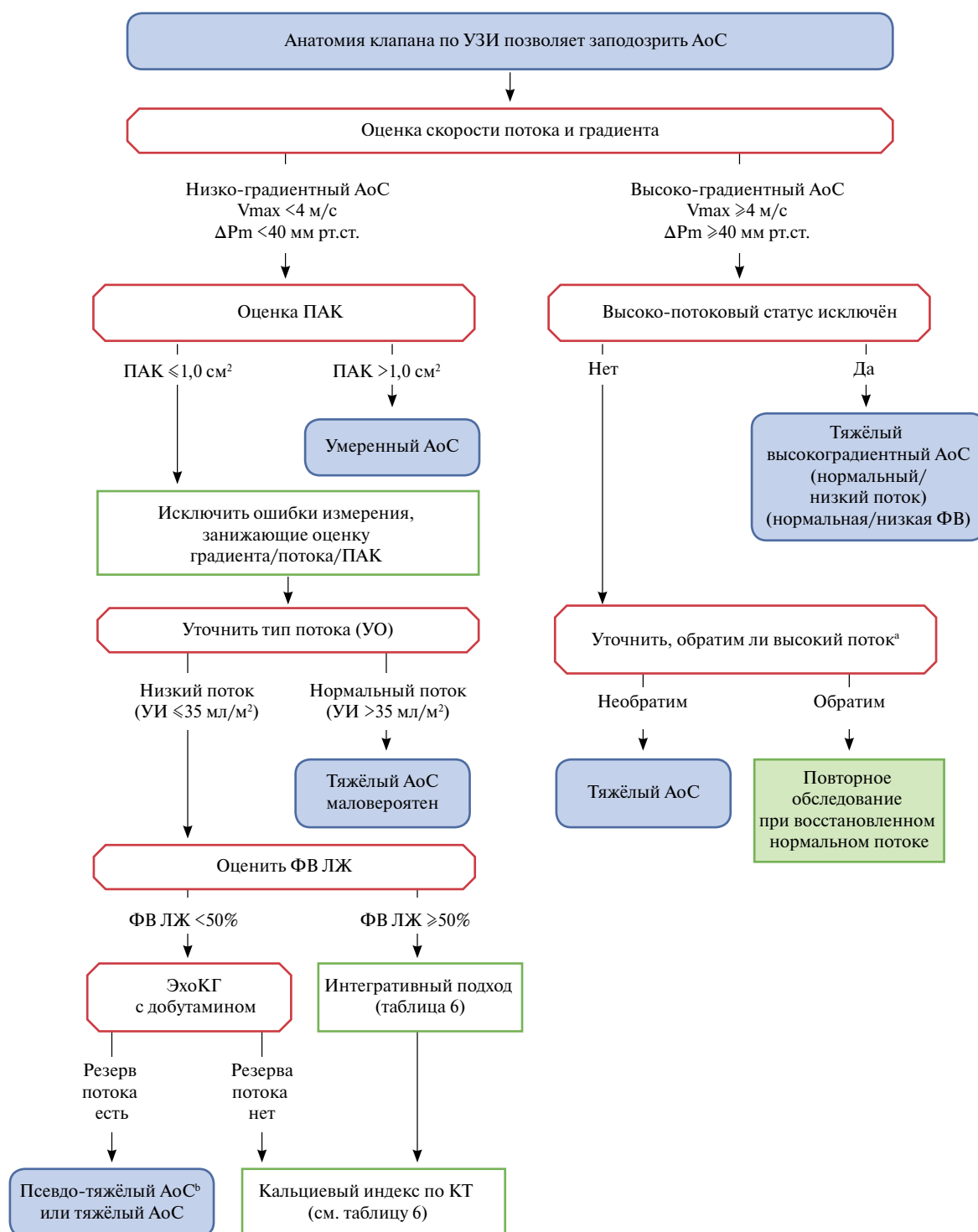


Рис. 2. Пошаговый интегрированный подход к оценке тяжести аортального стеноза (модифицировано по Baumgartner, et al. [4]).

Примечание: ^a — высокоскоростной поток может быть обратимым при некоторых состояниях, таких, как анемия, гипертиреоз, артериовенозные шунты, ^b — псевдо-тяжёлый AoC диагностируется по увеличению ПАК >1,0 см² с нормализацией потока.

Сокращения: ΔPm — средний трансклапанный градиент давления, AoC — аортальный стеноз, КТ — компьютерная томография, ФВ — фракция выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, УИ — ударный индекс, V_{max} — пиковая скорость тока через клапан.

На рисунке 2 и в таблице 6 представлен практический поэтапный подход для оценки тяжести стеноза аортального клапана. Более подробно вопрос освещён в недавних рабочих рекомендациях ЕАСИ [4].

Теоретически для оценки тяжести стеноза аортального клапана было бы идеально измерять площадь клапана, однако на практике такое измерение имеет технические ограничения. Для принятия кли-

Таблица 6

Критерии, увеличивающие вероятность тяжелого стеноза аортального клапана у пациентов с ПАК $<1,0 \text{ см}^2$ и средним градиентом $<40 \text{ мм рт.ст.}$ при сохранной ФВ (по Baumgartner, et al., с изменениями [4])

Критерии	
Клинические критерии	• Типичные симптомы, не имеющие иного объяснения • Пациенты старшего возраста (>70 лет)
Качественные визуализирующие критерии	• Гипертрофия ЛЖ (следует учитывать возможность сопутствующей артериальной гипертензии) • Снижение продольной систолической функции ЛЖ, не имеющее иного объяснения
Количественные визуализирующие критерии	• Средний градиент $30\text{--}40 \text{ мм рт.ст.}^a$
	• ПАК $\leq 0,8 \text{ см}^2$
	• Медленный ток (УИ $<35 \text{ мл/м}^2$), подтвержденный иным методом, чем стандартная доплерография (ВТЛЖ, измеренная на 3D ЧП-ЭхоКГ, МСКТ, МРТ, инвазивные данные)
	• Кальциевый индекс на МСКТ^b — Тяжелый аортальный стеноз высоко вероятен: мужчины ≥ 3000; женщины ≥ 1600; — Тяжелый аортальный стеноз вероятен: мужчины ≥ 2000; женщины ≥ 1200; — Тяжелый аортальный стеноз мало вероятен: мужчины <1600; женщины <800

Примечание: ^a — гемодинамика оценена у нормотензивного пациента, ^b — значения приведены в произвольных единицах с использованием методики Агатстона для количественной оценки кальцификации клапана.

Сокращения: 3D — трехмерный, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПАК — площадь аортального клапана, УИ — ударный индекс, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

нических решений следует учитывать не только размер клапана, но и скорость потока, средний градиент давления (наиболее надежный параметр), сократительную функцию, размер и толщину стенки ЛЖ, степень кальцификации клапана, артериальное давление и общее состояние больного. Состояние клапана должно быть повторно оценено у пациентов с декомпенсацией артериального давления после его нормализации [4]. Выделяют четыре варианта аортального стеноза:

- Аортальный стеноз с высоким градиентом (площадь клапана $<1 \text{ см}^2$, средний градиент $>40 \text{ мм рт.ст.}$). Аортальный стеноз может быть расценен как тяжелый независимо от потока крови и ФВ ЛЖ.

- Низкопоточковый, низкоградиентный аортальный стеноз со сниженной ФВ (площадь клапана $<1 \text{ см}^2$, средний градиент $<40 \text{ мм рт.ст.}$, ФВ $<50\%$, ударный индекс (УИ) $\leq 35 \text{ мл/м}^2$). В этом случае рекомендуется выполнить стресс-ЭхоКГ с низкой дозой добутина, чтобы отличить истинный тяжелый аортальный стеноз от псевдотяжелого аортального стеноза, для которого характерно увеличение площади аортального клапана (ПАК) $>1,0 \text{ см}^2$ с нормализацией тока крови. Кроме того, наличие коронарного резерва (также называемого сократительным резервом, увеличение ударного объема $>20\%$) имеет положительное прогностическое значение [10, 78].

- Низкопоточковый, низкоградиентный аортальный стеноз с сохранной ФВ (площадь клапана $<1 \text{ см}^2$, средний градиент $<40 \text{ мм рт.ст.}$, ФВ $\geq 50\%$, УИ $\leq 35 \text{ мл/м}^2$). Он обычно выявляется у пожилых людей и ассоциирован с небольшой полостью желудочка, выраженной гипертрофией ЛЖ, и часто — с гипертонической болезнью [79, 80]. Диагноз тяжелого сте-

ноза аортального клапана в этой ситуации остается сложным и требует тщательного исключения ошибок измерения и других причин для таких данных ЭхоКГ (табл. 6). Выраженность кальцификации клапана оцененная на МСКТ влияет на тяжесть стеноза аорты и прогноз [13, 14, 81]. В этой связи его оценка приобретает очень большое значение.

- Нормально-поточковый, низкоградиентный аортальный стеноз с сохранной ФВ (площадь клапана $<1 \text{ см}^2$, средний градиент $<40 \text{ мм рт.ст.}$, ФВ $\geq 50\%$, УИ $>35 \text{ мл/м}^2$). Обычно у этих пациентов умеренная выраженность аортального стеноза [14, 82–84].

5.1.2. Дополнительные диагностические возможности и их прогностическое значение

Рекомендуется выполнение тестов с физической нагрузкой для физически активных пациентов для выявления скрытых симптомов, а также для стратификации риска асимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом [85].

При выполнении стресс-ЭхоКГ у больных с бессимптомным тяжелым аортальным стенозом прогностическое значение имеют повышение среднего градиента давления и оценка функции ЛЖ при нагрузке [86].

ЧП-ЭхоКГ обеспечивает дополнительную оценку сопутствующих нарушений митрального клапана. Значение ЧП-ЭхоКГ возрастает при обследовании перед выполнением TAVI, после TAVI и после хирургических вмешательств [87].

МСКТ и МРТ предоставляют дополнительную информацию о размерах и геометрии корня аорты, восходящей аорты и выраженности кальцификации. Количественная оценка кальцификации клапана

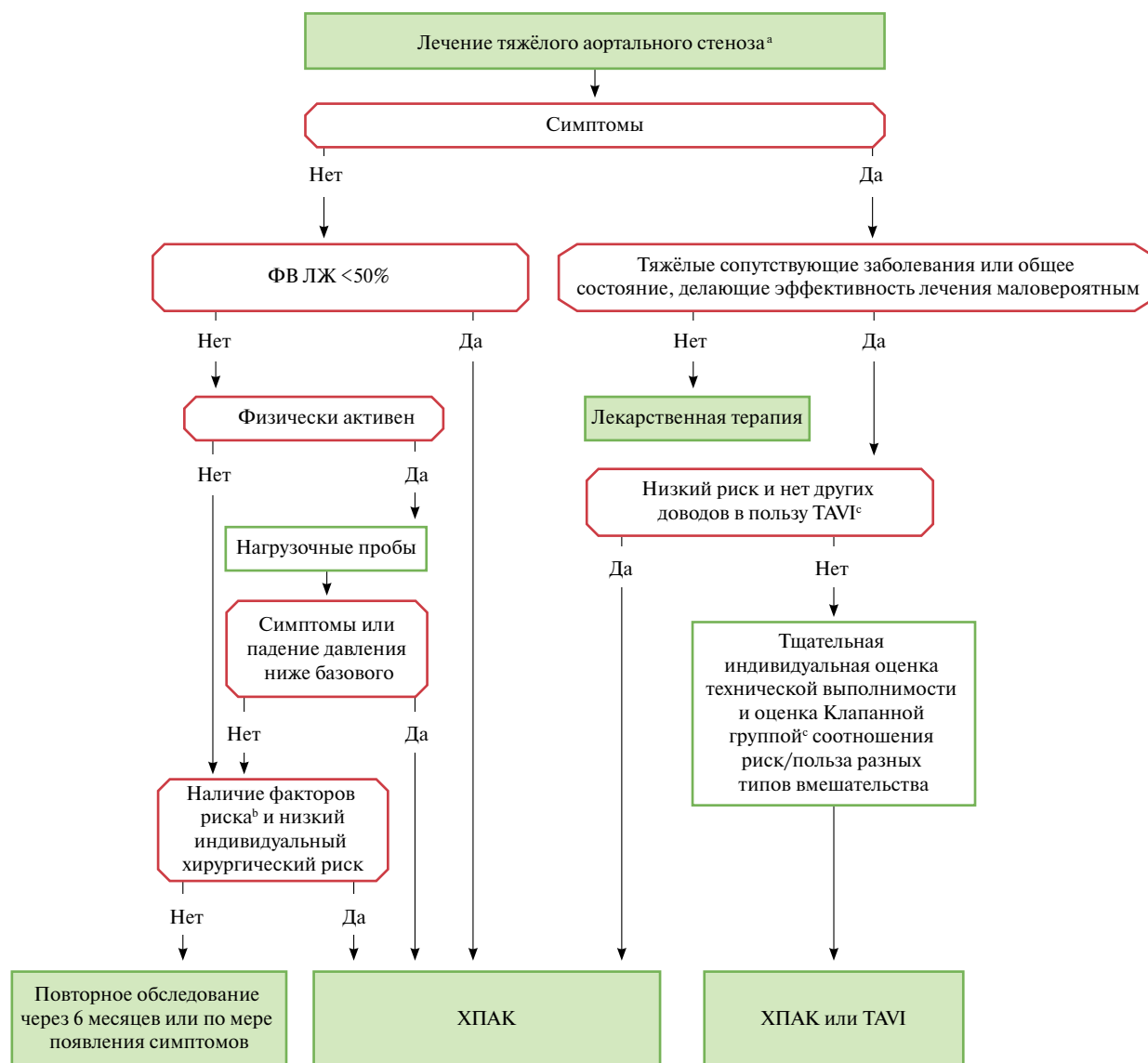


Рис. 3. Лечение тяжёлого аортального стеноза.

Примечание: ^а — см. рисунок 2 и таблицу 6 для определения тяжёлого аортального стеноза, ^б — хирургическое лечение должно рассматриваться (IIa C), если имеется один из следующих признаков: пиковая скорость $>5,5$ м/с, тяжёлый кальциноз клапана + прогрессирование пиковой скорости $\geq 0,3$ м/с в год; значимый подъём уровня нейrogормонов ($>$ трехкратного увеличения порогового уровня в соответствии с полом и возрастом), не имеющий другого объяснения; тяжёлая лёгочная гипертензия (систолическое давление в лёгочной артерии >60 мм рт.ст.), ^с — см. таблицу 7 или таблицу рекомендаций в Разделе 5.2. Показания к вмешательству при аортальном стенозе.

Сокращения: AoC — аортальный стеноз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

особенно важна при оценке тяжести аортального стеноза с низким градиентом [13, 14, 81]. Исследование МРТ может быть полезно для выявления и количественной оценки фиброза миокарда, обеспечивая дополнительную прогностическую информацию независимо от наличия ИБС [88].

Уровень натрийуретического пептида коррелирует с продолжительностью бессимптомного течения и исходом у пациентов с нормальным и низкотоковым тяжёлым аортальным стенозом [89, 90] и может быть полезен для определения оптимальных сроков вмешательства у бессимптомных больных.

Ретроградная катетеризация ЛЖ для оценки тяжести стеноза аорты в качестве рутинного метода уже не используется. Её применение ограничено и проводится только пациентам с неоднозначными результатами неинвазивных исследований.

5.1.3. Диагностическое обследование перед транскатетерной имплантацией аортального клапана

МСКТ является предпочтительным визуализирующим методом для оценки анатомии и размеров корня аорты, формы и размера кольца аортального клапана, его расстояния до устья коронарных артерий, распре-

деления кальцификатов и числа створок аортального клапана. Необходимо оценить возможность различных путей доступа, так как это дает информацию о минимальном диаметре просвета, атеросклеротических бляшках, наличии аневризм или тромбов, извитости сосудов, анатомии верхушки ЛЖ и грудной клетки. МРТ в качестве альтернативного метода в этом контексте уступает МСКТ в точности оценки внутренних размеров сосудов и степени кальцификации. 3D-ЧП-ЭхоКГ может использоваться для определения

размеров кольца аортального клапана, но, по сравнению с МСКТ, остаётся методом, более зависимым от оператора и качества изображения. Однако ЧП-ЭхоКГ является важным инструментом для мониторинга процедуры и оценки результатов, особенно при развитии осложнений.

5.2. Показания к вмешательству

Показания к вмешательству на аортальном клапане приведены в таблице показаний к вмешатель-

Показания к вмешательству при стенозе аорты и рекомендации по выбору типа вмешательства

А) Симптомный стеноз аортального клапана	Класс ^a	Уровень ^b
Вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным аортальным стенозом (средний градиент ≥ 40 мм рт.ст. или пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с) [91-93].	I	B
Вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым низкопотокowym, низкоградиентным (< 40 мм рт.ст.) аортальным стенозом со сниженной ФВ и доказанным сократительным резервом миокарда, кроме случаев псевдо-тяжелого аортального стеноза.	I	C
Вмешательство следует рассматривать у симптомных пациентов с низкопотокowym, низкоградиентным (< 40 мм рт.ст.) аортальным стенозом с нормальной ФВ при условии тщательного подтверждения тяжелого аортального стеноза ^c (см. рис. 2 и табл. 6).	IIa	C
Вмешательство следует рассматривать у симптомных пациентов с низкопотокowym, низкоградиентным аортальным стенозом и сниженной ФВ без сократительного резерва, особенно если кальциевый индекс подтверждает тяжелый аортальный стеноз.	IIa	C
Вмешательство не должно проводиться у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, когда вмешательство вряд ли улучшит качество жизни или выживаемость.	III	C
В) Выбор типа вмешательства при симптомном аортальном стенозе		
Вмешательства на аортальном клапане должны выполняться только в центрах с наличием отделений кардиологии и кардиохирургии и с организованным взаимодействием между ними, включая Клапанную Группу (Центры Клапанной Хирургии).	I	C
Выбор типа вмешательства должен основываться на тщательной индивидуальной оценке технических возможностей и оценке рисков и преимуществ каждого типа вмешательства (аспекты, подлежащие рассмотрению, перечислены в табл. 7). Кроме того, следует принимать во внимание опыт конкретного центра и результатов по каждому типу вмешательства.	I	C
ХПАК рекомендуется пациентам с низким хирургическим риском (согласно STS или EuroSCORE II $< 4\%$ или логистическим EuroSCORE I $< 10\%$ ^d и отсутствием других факторов риска, не включенных в эти оценки, такие как дряхлость, хрупкая аорта, перенесенное облучение грудной клетки) [93].	I	B
TAVI рекомендуется пациентам, не подходящим для ХПАК, и проводится Клапанной Группой [91, 94].	I	B
У пациентов с высоким хирургическим риском (согласно STS или EuroSCORE II $\geq 4\%$ или логистическим EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^d и отсутствием других факторов риска, не включенных в эти оценки, такие как дряхлость, хрупкая аорта, перенесенное облучение грудной клетки), решение о проведении TAVI или ХПАК должно приниматься Клапанной Группой в соответствии индивидуальными особенностями пациента (табл. 7). TAVI является предпочтительным методом у возрастных пациентов, подходящих для трансфеморального доступа [91, 94-102].	I	B
Балонная аортальная вальвулотомия может рассматриваться как промежуточный этап перед ХПАК или TAVI у пациентов с нестабильной гемодинамикой или у пациентов с симптомным тяжелым аортальным стенозом, нуждающихся в экстренных экстракардиальных хирургических вмешательствах.	IIb	C
Балонная аортальная вальвулотомия может рассматриваться в качестве диагностического подхода у пациентов с тяжелым аортальным стенозом или другими потенциальными причинами симптомов (например, заболевания легких) и у пациентов с тяжелой миокардиальной дисфункцией, начальной почечной недостаточностью или другой потенциально обратимой органной дисфункцией, если выполняется в центрах, где эту процедуру, при необходимости, могут выполнить перед TAVI.	IIb	C
С) Асимптомные пациенты с тяжелым аортальным стенозом (относятся только к пациентам, подлежащим хирургическому протезированию клапана)		
ХПАК показано асимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 50\%$), не имеющей другой причины.	I	C
ХПАК показано асимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом и аномальным нагрузочным тестом с симптомами, ясно указывающими на аортальный стеноз.	I	C
ХПАК следует рассматривать у асимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом и аномальными результатами нагрузочных тестов, с падением артериального давления ниже базового.	IIa	C
ХПАК следует рассматривать у асимптомных пациентов с нормальной ФВ и отсутствием любых указанных аномалий при нагрузочных тестах, если хирургический риск низкий, и имеется один из следующих показателей:	IIa	C
- Очень тяжелый аортальный стеноз, определяемый $V_{max} > 5,5$ м/с - Выраженная кальцификация клапана и скорость прогрессирования $V_{max} \geq 0,3$ м/с/год - Значимо повышенный уровень BNP ($>$ трехкратного увеличения от порогового значения для данного возраста и пола), подтвержденный другими методами и не имеющий других объяснений. - Тяжелая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии в покое > 60 мм рт.ст., подтвержденная инвазивным измерением), не имеющая других объяснений.		

D) Сопутствующие операции на аортальном клапане во время других операции на сердце/восходящей аорте		
ХПАК показано пациентам с тяжелым аортальным стенозом, которым выполняется АКШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане.	I	C
ХПАК следует рассматривать у пациентов с умеренным аортальным стенозом ^е , которым выполняется АКШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане по решению Клапанной Группы.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — у пациентов с небольшой площадью клапана, но с низким градиентом, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, что часто наблюдается по иным причинам, кроме серьезного аортального стеноза, и эти причины должны быть тщательно исключены. См. рис. 2 и табл. 6. ^d — шкала STS (калькулятор: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (калькулятор: <http://www.euroscore.org/calc.html>); логистический EuroSCORE I (калькулятор: <http://www.euroscore.org/calce.html>); оценки имеют существенные ограничения для практического использования в этой ситуации, недооценивают тяжесть состояния и не включают основные факторы риска, таких, как дряхлость, кальциноз аорты, облучение грудной клетки и т. д. [103]. EuroSCORE I заметно завышает 30-дневную летальность и поэтому её следует заменить на более эффективную в этом отношении шкалу EuroSCORE II; тем не менее, она представлена здесь для сравнения, поскольку использовалась во многих исследованиях/реестрах TAVI и может по-прежнему быть полезна для определения подгруппы пациентов для выбора между вариантами вмешательства и прогноза смертности в течение 1 года. ^e — аортальный стеноз считается умеренным при площади клапана 1,0-1,5 см² или средний градиент на аортальном клапане 25-40 мм рт.ст. при нормальной характеристике потока. Однако решение принимается на основании клинических данных.

Сокращения: BNP — натрий-уретический пептид В-типа, EuroSCORE — риск по шкале Европейской Системы Оценки Риска Сердечной Хирургии (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, V_{max} — пиковая скорость кровотока через клапан, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, STS — Society of Thoracic Surgeons (Общество Торакальных Хирургов), Общество Торакальных Хирургов, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана.

ству при аортальном стенозе и рекомендации по выбору типа вмешательства), в таблице 7 и показаны на рисунке 3.

5.2.1. Показания к вмешательству при симптомном аортальном стенозе

Раннее лечение должно быть настоятельно рекомендовано всем симптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом из-за неблагоприятного прогноза естественного течения заболевания. Единственным исключением являются пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с предполагаемой продолжительностью жизни <1 года и пациенты, у которых серьезные сопутствующие заболевания или их общее состояние в пожилом возрасте делают маловероятным улучшение качества или продолжительности жизни в результате вмешательства.

При среднем градиенте давления >40 мм рт.ст., уровень ФВ практически не ограничивает показания к вмешательству, будь то операция или TAVI. Ведение больных с низкоградиентным аортальным стенозом является более сложным:

- У пациентов с низкотоковым, низкоградиентным аортальным стенозом и низкой ФВ, у которых снижение ФВ вызвано, главным образом, чрезмерной постнагрузкой, сократительная функция ЛЖ после вмешательства обычно улучшается [10, 104]. Напротив, если первичной причиной является рубец после обширного инфаркта миокарда или кардиомиопатия, прогноз на улучшение сократительной способности ЛЖ после вмешательства неопределенный. Вмешательство определенно рекомендуется, если подтверждается тяжелый аортальный стеноз при увеличении потока (истинный тяжелый стеноз аорты) [10], тогда как пациентам, у которых при увеличении потока обнаруживается псевдотяжелый аортальный

стеноз, следует проводить традиционное лечение СН [105]. Хотя результаты вмешательств у пациентов без резерва сократительной способности скомпрометированы более высокой оперативной смертностью, также было показано, что ХПАК (а также TAVI) улучшает фракцию выброса и общее состояние таких пациентов [10, 78, 104]. При принятии решения следует учитывать клиническое состояние (в частности, сопутствующие заболевания), степень кальцификации клапана, выраженность ИБС и возможность одновременной или последующей реваскуляризации. Возможность выявлять пациентов с тяжелым стенозом аорты при помощи скринингового КТ сердца с кальциевым индексом (кальций-скоринг) и доступность TAVI снизили порог вмешательства в этой подгруппе больных.

- Пациенты с низкотоковым, низкоградиентным стенозом аорты и сохранной ФВ являются наиболее сложной подгруппой больных. Естественное течение заболевания и результаты хирургических и транскатетерных вмешательств остаются дискуссионными [80, 83, 84]. В таких случаях вмешательство должно выполняться только у симптомных больных, или если комплексное обследование свидетельствует в пользу значительной клапанной обструкции (рис. 2, табл. 6).

- Пациентам с нормально потоковым, низкоградиентным аортальным стенозом и сохранной ФВ рекомендовано пройти повторное обследование. Если нормальный поток и низкий градиент будут подтверждены, у этих пациентов, как правило, не развивается тяжёлого аортального стеноза, и они не получают значимой пользы от вмешательств [82, 83].

5.2.2. Выбор вмешательства при симптомном аортальном стенозе

При выборе характера вмешательства следует учитывать кардиальные и экстракардиальные особенно-

Таблица 7

Аспекты для рассмотрения Клапанной Группой при выборе между ХПАК и TAVI у пациентов с повышенным хирургическим риском (см. таблицу рекомендаций в Разделе 5.2)

	В пользу TAVI	В пользу ХПАК
Клинические характеристики		
STS/ EuroSCORE II <4% (Логистический EuroSCORE I <10%) ^a		+
STS/ EuroSCORE II ≥4% (Логистический EuroSCORE I ≥10%) ^a	+	
Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (не отраженных адекватно в шкалах)	+	
Возраст <75 лет		+
Возраст ≥75 лет	+	
Операции на сердце в анамнезе	+	
Дряхлость ^b	+	
Ограничения подвижности и состояния, которые могут затруднить реабилитацию после вмешательства	+	
Возможный эндокардит		+
Анатомические и технические аспекты		
Трансфеморальный доступ, удобный для TAVI	+	
Доступ (любой), неудобный для TAVI		+
Последствия облучения грудной клетки	+	
Кальциноз аорты	+	
Риск для имеющих интактных коронарных стентов при стернотомии	+	
Предполагаемое несоответствие пациента и протеза	+	
Выраженные деформация грудной клетки или сколиоз	+	
Малое расстояние между устьем коронарных артерий и фиброзным кольцом аортального клапана		+
Размер фиброзного кольца аортального клапана не подходит для TAVI		+
Анатомия дуги аорты не благоприятна для TAVI		+
Строение клапана (двустворчатый, степень кальцификации, расположение кальцификатов) не благоприятно для TAVI		+
Наличие тромбов в аорте или ЛЖ		+
Заболевания сердца, сосуществующие со стенозом аортального клапана, требующие учёта при сопутствующих вмешательствах		
Тяжелая ИБС, требующая реваскуляризации путём АКШ		+
Тяжелое первичное заболевание митрального клапана, подлежащее хирургическому лечению		+
Тяжелое заболевание трикуспидального клапана		+
Аневризма восходящей аорты		+
Гипертрофия межжелудочковой перегородки, требующая миозектомии		+

Примечание: ^a — шкала STS (калькулятор: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (калькулятор: <http://www.euroscore.org/calc.html>); логистический EuroSCORE I (калькулятор: <http://www.euroscore.org/calcg.html>); оценки имеют существенные ограничения для практического использования в этой ситуации, недооценивают тяжесть состояния и не включают основные факторы риска, таких, как дряхлость, кальциноз аорты, облучение грудной клетки и т. д. [103]. EuroSCORE I заметно завышает 30-дневную летальность и поэтому её следует заменить на более эффективную в этом отношении шкалу EuroSCORE II; тем не менее, она представлена здесь для сравнения, поскольку использовалась во многих исследованиях/реестрах TAVI и может по-прежнему быть полезна для определения подгруппы пациентов для выбора между вариантами вмешательства и прогноза смертности в течение 1 года. ^b — см. Раздел 3.3., общие комментарии, для оценки дряхлости.

Сокращения: EuroSCORE — риск по шкале Европейской Системы Оценки Риска Сердечной Хирургии (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), STS — Society of Thoracic Surgeons (Общество Торакальных Хирургов), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана.

сти пациента, индивидуальный риск операции, который оценивается Клапанной Группой в дополнение к балльным оценкам, выполнимость TAVI, опыт и результативность конкретной клиники.

Данные по TAVI по-прежнему очень ограничены у пациентов <75 лет и у пациентов с низким хирургическим риском, у которых ХПАК остается эталонным методом лечения. Следует подчеркнуть, что молодые пациенты имеют анатомические различия (особенно двустворчатые клапаны), что влияет на результаты TAVI (двустворчатые клапаны обычно даже не вклю-

чались в клинические исследования), и что по-прежнему недостаточно данных об отдаленной надёжности протезов TAVI.

Имеющиеся данные рандомизированных контролируемых исследований и крупных регистров пожилых пациентов с высоким хирургическим риском показывают, что у пациентов с очень высоким риском TAVI имеет преимущество перед лекарственной терапией по уровню смертности [91], у пациентов высокого риска не уступает или имеет преимущество перед хирургией [94, 97], и у пациентов с промежуточным

риском и возможностью трансфеморального доступа не уступает или превосходит хирургию [98–102]. В двух крупных исследованиях по промежуточному риску средний возраст пациентов составлял 82 и 80 лет [99, 102], средний балл по ШКР составил 5,8% и 4,5% [99, 102], и большой процент больных считались дряхлыми. Эти результаты валидны только для сопоставимых групп пациентов. В целом, сосудистые осложнения, необходимость имплантации кардиостимулятора и параклапанная регургитация значительно чаще наблюдались при TAVI, в то время как степень превышения зависела от используемого устройства [101, 102]. С другой стороны, сильные кровотечения, острая почечная недостаточность и впервые возникшая ФП были значительно чаще при хирургических вмешательствах, тогда как частота цереброваскулярных событий была сопоставимой [101, 102]. Хорошие результаты TAVI были подтверждены данными многочисленных крупномасштабных общенациональных регистров, поддерживающих обобщаемость результатов, получаемых в контролируемых рандомизированных исследованиях. Это поощряет использование TAVI по сравнению с хирургическим вмешательством у пожилых пациентов высокого хирургического риска. Тем не менее, окончательный выбор между ХПАК и TAVI (включая выбор доступа) должен быть сделан Клапанной Группой после тщательного обследования больного. В таблице 7 представлены аспекты, которые следует учитывать для индивидуального принятия решения. Баллонная вальвулопластика может рассматриваться в качестве переходного этапа к хирургии или TAVI, или в качестве диагностического метода.

5.2.3. Асимптомный аортальный стеноз

Лечение асимптомного тяжелого стеноза аортального клапана остается дискуссионным. Имеющиеся данные не подтверждают для поддержки общих рекомендаций по раннему ХПАК, даже у асимптомных пациентов с очень тяжелым аортальным стенозом [92, 106]. Оперативное лечение бессимптомных пациентов требует тщательного сопоставления преимуществ и рисков. Этот раздел относится только к пациентам, которые являются кандидатами на ХПАК, поскольку TAVI асимптомным больным не рекомендуется. Избирательное раннее хирургическое лечение показано асимптомным пациентам со сниженной функцией ЛЖ (без других причин), и пациентам, у которых симптомы проявляются при стресс-тестах [85, 107].

Предикторы развития симптомов и неблагоприятного прогноза у асимптомных больных включают клинические особенности (пожилой возраст, атеросклеротические факторы риска), ЭхоКГ-параметры (кальцификация клапана, пиковая скорость транс-аортального кровотока [92, 108], ФВ ЛЖ, скорость прогрессирования гемодинамических изменений

[92], прирост среднего градиента >20 мм рт.ст. при нагрузке [86], выраженная гипертрофия ЛЖ [109], аномальная продольная функция ЛЖ [110] и легочная гипертензия [111]) и биомаркеры (повышение уровня натрийуретических пептидов в плазме, хотя их значимый уровень ещё четко не определен [89, 90]). Когда избирательное раннее хирургическое лечение рассматривается у пациентов с нормальной переносимостью физических нагрузок и наличием таких предикторов, оперативный риск должен быть низким (см. таблицу рекомендаций в Разделе “5.2. Показания к вмешательствам при аортальном стенозе”). У пациентов без неблагоприятных прогностических факторов регулярное динамическое наблюдение представляется безопасной тактикой, и ранняя операция вряд ли будет полезна.

5.3. Медикаментозное лечение

Медикаментозного лечения аортального стеноза, способного улучшить исход заболевания по сравнению с его естественным течением, не существует. Рандомизированные исследования неоднократно показывали, что статины не влияют на прогрессирование стеноза аортального клапана [112]. Пациенты с симптомами СН, которые не подлежат хирургическому лечению или TAVI, или ожидающие запланированного хирургического транскатетерного вмешательства, должны получать терапию в соответствии с рекомендациями по лечению СН [113]. Сопутствующую гипертонию следует лечить. Следует тщательно титровать дозировки лекарств, чтобы избежать гипотонии, и больных следует часто обследовать повторно. Большое значение имеет поддержание синусового ритма.

5.4. Регулярность обследований

У бессимптомных пациентов скорости прогрессирования аортального стеноза очень варьируют, что диктует необходимость детального информирования пациентов о важности динамического наблюдения и обращений к врачу по факту появления клинической симптоматики. Рекомендуемый уровень физической активности определяется по результатам стресс-тестов. Динамическое наблюдение должно быть сфокусировано на гемодинамических изменениях, гипертрофии и сократительной способности ЛЖ, и размерах восходящей аорты.

Асимптомный тяжелый аортальный стеноз следует повторно обследовать не реже 1 раза в 6 мес. на предмет появления клинической симптоматики (снижение толерантности к физической нагрузке, в идеале — с использованием нагрузочных тестов, если симптоматика неоднозначна) и изменений ЭхоКГ-параметров. Должна быть рассмотрена необходимость определения динамики уровня натрийуретического пептида.

Пациентов с легким и умеренным аортальным стенозом и выраженной кальцификацией, следует обследовать ежегодно. У более молодых пациентов с легким аортальным стенозом и без значимой кальцификации интервалы между повторными обследованиями могут быть увеличены до 2-3 лет.

5.5. Особые группы пациентов

Сочетание ХПАК с АКШ сопровождается более высоким риском, чем изолированное ХПАК. Тем не менее, отсроченное ХПАК после АКШ также ассоциируется со значительным риском. Данные ретроспективных анализов показывают, что больные, имеющие показания к АКШ и умеренный стеноз аорты, в целом, получают пользу от сопутствующего ХПАК. Также предполагается, что в возрасте моложе 70 лет и, что более важно, с зафиксированной средней скоростью прогрессирования аортального стеноза от 5 мм рт.ст./год, пациентам может быть полезно протезирование аортального клапана одновременно с коронарным вмешательством, если пиковый градиент в покое превысит 30 мм рт.ст. [114]. Решение должно быть персонализированным с учетом ППТ, данных гемодинамики, кальцификации створок, скорости прогрессирования аортального стеноза, ожидаемой продолжительности жизни пациентов и связанных сопутствующих заболеваний, а также индивидуального риска либо одномоментной замены клапана, либо отсроченной операции [93]. Пациентам с тяжелым симптомным аортальным стенозом и диффузной ИБС, не подлежащей реваскуляризации, не следует отказываться в ХПАК или TAVI.

Было показано что комбинированные ЧКВ и TAVI могут выполняться, но прежде чем будут даны официальные рекомендации на этот счет, требуются дополнительные исследования. Решение об очередности вмешательств должно приниматься индивидуально, с учётом клинического состояния пациента, выраженности ИБС и состояния миокарда.

Когда тяжелый аортальный стеноз сопровождается митральной регургитацией, то её степень может быть переоценена из-за высокого внутрижелудочкового давления, поэтому должна тщательным образом проверяться. Обычно хирургическое вмешательство на митральном клапане не является необходимым, если только не развиваются морфологические изменения створок ("молящая створка", пролапс, постревматические изменения или признаки инфекционного эндокардита), дилатация митрального кольца или выраженные аномалии геометрии ЛЖ. Умеренная вторичная митральная регургитация после лечения аортального клапана, как правило, компенсируется. Ранее была продемонстрирована возможность выполнения одновременного или последовательного TAVI и чрескожной пластики

митрального клапана методом "от края до края" у пациентов с тяжелой митральной регургитацией, но этого опыта недостаточно для рекомендаций.

Сопутствующая аневризма/дилатация восходящей аорты требует такого же лечения, как и при аортальной регургитации (см. Раздел 4).

Тактика ведения пациентов с врожденным аортальным стенозом описана в Рекомендациях ЕОК по врожденным порокам сердца у взрослых [115].

Ключевые положения:

- Диагноз тяжелого аортального стеноза требует оценки ПАК, скорости потока крови, градиента давления (наиболее надежное измерение), функции желудочка, его размера и толщины стенки, степени кальцификации клапана и артериального давления, а также общего состояния пациента.
- Оценка тяжести стеноза аортального клапана у пациентов с низким градиентом и сохранной ФВ остается особенно сложной.
- Основным показанием для вмешательства остаются клинические симптомы аортального стеноза (спонтанные или под действием стресс-тестов).
- Наличие предикторов быстрого появления симптомов может быть основанием для превентивного хирургического вмешательства у асимптомных пациентов, особенно с низким хирургическим риском.
- Несмотря на последние данные свидетельствующие в пользу TAVI у пожилых пациентов, с высоким риском хирургического вмешательства, особенно при осуществимости трансфеморального доступа, выбор между TAVI и ХПАК должен осуществляться Клапанной Группой после тщательного всестороннего обследования пациента, с индивидуальной оценкой рисков и преимуществ.

Пробелы доказательной базы

- Влияние ранних маркеров дисфункции ЛЖ на послеоперационные результаты требует дальнейших исследований.
- Требуется улучшения выявляемость пациентов с низко-градиентным тяжёлым аортальным стенозом, которым будет полезно кардиохирургическое вмешательство.
- Критерии выявления пациентов, которые выиграли бы от избирательного раннего хирургического вмешательства при бессимптомном тяжелом аортальном стенозе, требуют дальнейшего уточнения.
- Нужны результаты длительного наблюдения после TAVI; в частности, долговечность клапанов требует изучения.
- Критерии выбора между TAVI и ХПАК, у пациентов, которым могут предложены оба варианта, требуют уточнения у пациентов с повышенным хирургическим риском, и должны быть изучены у пациентов с низким риском.

• Противопоказания к выполнению TAVI, требуют доработки.

6. Митральная недостаточность

Митральная недостаточность является вторым по частоте показанием к клапанным операциям в Европе [47]. Важно различать первичную и вторичную митральную недостаточность, особенно планируя хирургическое и транскатетерное интервенционное лечение [116]. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

6.1. Первичная митральная недостаточность

При первичной митральной недостаточности напрямую повреждены один или несколько компонентов митрального клапана. Наиболее частая этиология — дегенеративная (пролапс, “молотящая створка”). Эндокардит, как одна из причин первичной митральной недостаточности, обсуждается в специальных Рекомендациях ЕОК [28].

6.1.1. Обследование

ЭхоКГ является основным исследованием, используемым для оценки тяжести и механизма митральной недостаточности, ее последствий для ЛЖ (функции и ремоделирования), ЛП и легочного кровотока, а также возможности восстановления.

Количественная оценка должна выполняться интегративно, включая качественные, полуколичественные и количественные параметры. Критерии определения тяжелой первичной митральной недостаточности приведены в таблице 4 [2, 7].

Для оценки выполнимости реконструкции клапана следует выполнить точное анатомическое описание нарушений с использованием сегментарной и функциональной анатомии в соответствии с классификацией Карпантье [2, 7]. При помощи ТТ-ЭхоКГ также следует оценивать размер митрального кольца и наличие кальцификации.

В большинстве случаев выполнение ТТ-ЭхоКГ достаточно для диагностики, но при низком качестве изображения на ТТ-ЭХОКГ, рекомендуется выполнить ЧП-ЭхоКГ, [117]. 3D-ЭхоКГ даёт дополнительные данные для выбора оптимальной стратегии реконструкции клапана.

Измерение размеров ЛЖ и ФВ позволяет оценить влияние митральной недостаточности на функцию желудочка. Важными дополнительными параметрами являются объем ЛП, систолическое давление в легочной артерии, недостаточность трикуспидального клапана и размер его кольца, функция ПЖ.

Бессимптомным пациентам может быть полезно выполнение кардиопульмонального нагрузочного теста для оценки функционального резерва и клинической симптоматики. Стресс-ЭхоКГ полезна для

количественной оценки изменений, связанных с физическими нагрузками [118] в выраженности митральной регургитации, систолического давления в легочной артерии и в функции ЛЖ. Это может быть особенно полезно при обследовании симптомных пациентов с неоднозначными результатами оценки митральной недостаточности, выполненной в покое. Имеются данные, что у асимптомных пациентов прогностическое значение имеет значительное повышение давления в легочной артерии при нагрузке (>60 мм рт.ст.) [119]. Анализ глобальной продольной деформации ЛЖ потенциально может представлять интерес для выявления субклинической дисфункции ЛЖ, но его использование лимитируется несогласованностью алгоритмов, используемых различными ЭхоКГ-системами.

При митральной недостаточности наблюдается активация нейроэндокринной системы, с возможным увеличением уровня BNP и изменением BNP в качестве предикторов исхода (в частности, появления клинических симптомов). В частности, низкий уровень BNP плазмы имеет особенно высокую отрицательную прогностическую ценность и может быть полезен при ведении асимптомных пациентов [120].

Показатели давления в легочной артерии, полученные при ЭхоКГ, могут проявлять расхождения с инвазивными изменениями, поэтому, если это является единственным показанием к операции, то измерение должно быть инвазивно подтверждено катетеризацией правых отделов сердца.

6.1.2. Показания к вмешательству

Экстренное хирургическое вмешательство показано пациентам с острой тяжелой митральной недостаточностью. Если причиной заболевания послужил отрыв хорд, то обычно требуется протезирование клапана.

Показания к хирургическому вмешательству при тяжелой хронической первичной митральной недостаточности представлены в таблице рекомендаций (показания к вмешательству при тяжелой первичной митральной недостаточности) и на рисунке 4. Хирургическое вмешательство бесспорно показано симптомным пациентам с тяжелой первичной митральной недостаточностью [121]. Уровень ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ или КСО ЛЖ ≥ 45 мм [122], ФП [123] и систолическое давление в легочной артерии ≥ 50 мм рт.ст. [124] указывают на худший послеоперационный прогноз, независимо от наличия симптомов, и поэтому становятся поводами для операции у асимптомных пациентов. Было показано, что у пациентов с “молотящей створкой” КСР ЛЖ в пределах 40–44 мм указывает на худший исход по сравнению с КСР ЛЖ <40 мм [125]. Предиктором не благоприятного исхода также является выраженная дилатация ЛП, несмотря на синусо-

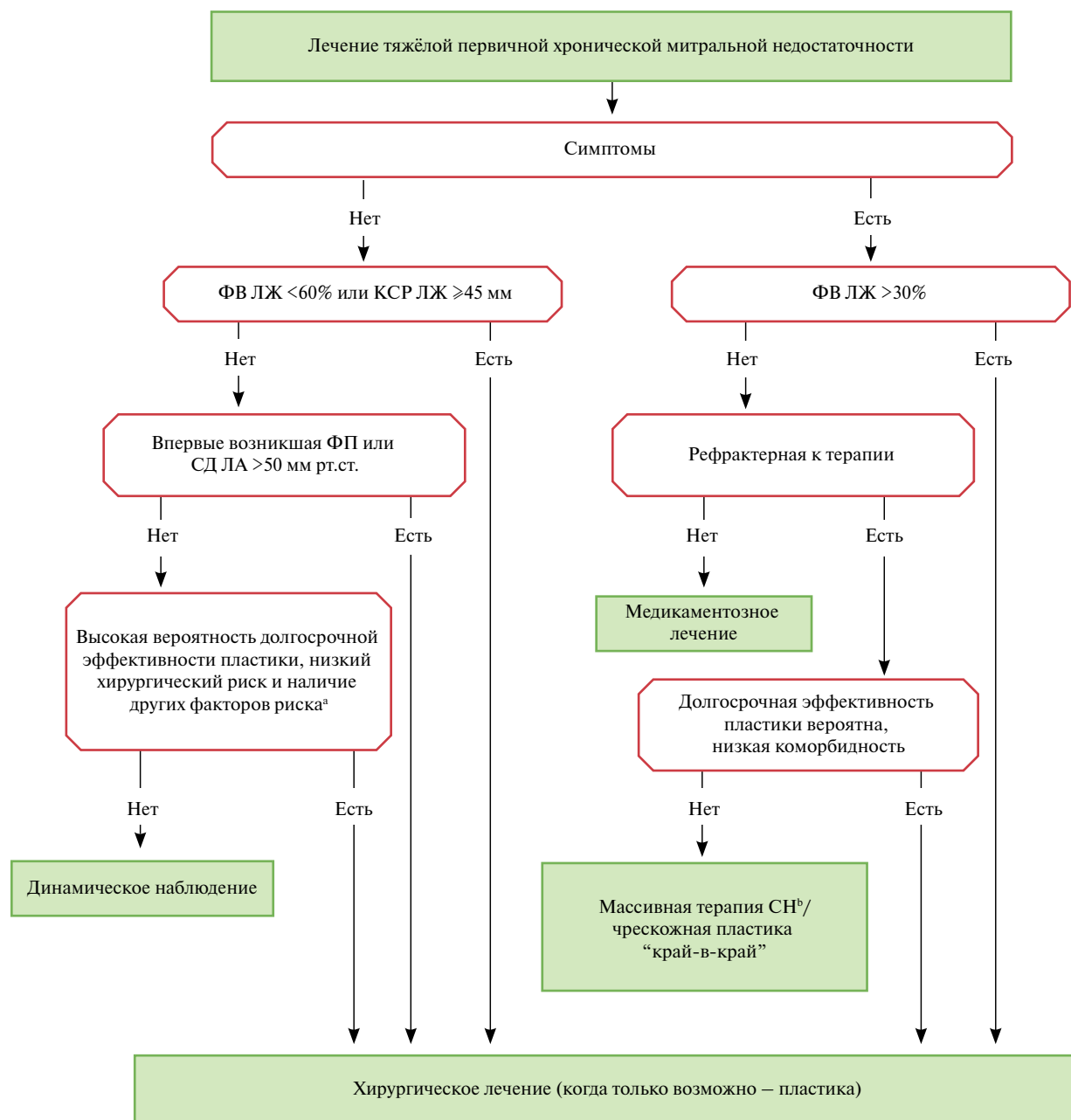


Рис. 4. Лечение тяжёлой хронической первичной митральной недостаточности.

Примечание: ^а — когда существует высокая вероятность долгосрочной реконструкции клапана при низком риске, должна рассматриваться возможность пластики клапана (IIa C) у пациентов с КСР ЛЖ ≥ 40 мм и одним из следующих показателей: “молотящая” створка или объем ЛП ≥ 60 мл/м² ППТ при синусовом ритме, ^б — всестороннее лечение СН включает в себя СРТ, вспомогательные искусственные желудочки, устройства механической поддержки сердца, трансплантацию сердца.

Сокращения: КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СД ЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

вый ритм [124]. При наличии двух последних показателей, хирургическое вмешательство следует рассматривать только в экспертных клапанных центрах и при низком хирургическом риске. В качестве фактора риска также было предложено учитывать прирост систолического давления в легочной артерии >60 мм рт.ст. во время стресс-ЭхоКГ [119].

Однако критерии, указывающие на необходимость операции, недостаточно хорошо определены для включения в текущие рекомендации.

Наблюдательная стратегия является безопасной для бессимптомных пациентов с тяжелой первичной митральной недостаточностью, и не имеющих ни одного из вышеперечисленных показаний к опера-

**Показания к интервенционному лечению
при тяжелой первичной митральной недостаточности**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пластика митрального клапана является предпочтительной, когда ожидаются долгосрочные результаты.	I	C
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с ФВ ЛЖ >30% [121, 131, 132].	I	B
Хирургическое лечение показано асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ≥45 мм ^c и/или ФВ ЛЖ ≤60%) [122, 131].	I	B
Хирургическое лечение следует рассматривать у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ (КСР ЛЖ <45 мм и ФВ ЛЖ >60%) и фибрилляцией предсердий, вторичной по отношению к митральной недостаточности или легочной гипертензии ^d (систолическое давление в легочной артерии в покое >50 мм рт.ст.) [123, 124].	IIa	B
Хирургическое лечение следует рассматривать у асимптомных пациентов с сохранной ФВ ЛЖ (>60%) и КСР ЛЖ 40–44 мм ^c , когда вероятны долгосрочные результаты реконструкции, хирургический риск низкий, пластика выполняется в Центре Клапанной Хирургии и при наличии хотя бы одной из следующих находок: • “молотящая” створка или • наличие значительной дилатации ЛП (индекс объема ≥60 мл/м ² ППТ) на синусовом ритме.	IIa	C
Пластике митрального клапана следует рассматривать у симптомных пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <30% и/или КСР ЛЖ >55 мм), рефрактерной к лекарственной терапии, когда вероятность успешной пластики высокая, а риск со стороны сопутствующих заболеваний — низкий.	IIa	C
Протезирование митрального клапана может рассматриваться у симптомных пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <30% и/или КСР ЛЖ >55 мм), рефрактерной к лекарственной терапии, когда вероятность успешной пластики низкая и риск со стороны сопутствующих заболеваний — низкий.	IIb	C
Чрескожное вмешательство “край-в-край” может рассматриваться у симптомных пациентов с тяжелой первичной митральной недостаточностью, у которых выполняются эхокардиографические критерии приемлемости, и которые расцениваются Клапанной Группой как неоперабельные или имеющие высокий хирургический риск, избегая бесполезных вмешательств.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — порог отсечения относится к средним размерам взрослым и могут потребовать адаптации у пациентов с необычно маленьким или большим ростом, ^d — если повышенное СД ЛА является единственным показанием к хирургическому вмешательству, его уровень должен быть подтвержден инвазивным методом.

Сокращения: ППТ — площадь поверхности тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, СД ЛА — систолическое давление в легочной артерии.

ции [126], и, в идеале, пациенты наблюдаются в Клапанном центре [32].

Несмотря на отсутствие рандомизированного сравнения результатов протезирования и пластики

клапанов, общепринято мнение, что пластика клапана, если она осуществима, имеет преимущество. Большое значение имеет достижимость долгосрочного эффекта от пластики клапана. Пластика дегенеративной митральной недостаточности вследствие пролапса отдельных сегментов клапана может быть выполнена с низким риском возврата митральной недостаточности и повторной операции. Успешная реконструкция при ревматических повреждениях, распространенном пролапсе клапана, особенно, митральная недостаточность с кальцинозом створок или распространенным кальцинозом фиброзного кольца, представляет собой более сложную задачу. Пациенты, у которых пластика клапана заведомо сложна, должны оперироваться в экспертных хирургических центрах с высоким процентом выполненных операций, низкой оперативной летальностью и с контролем отдаленных результатов [127, 128]. Когда пластика клапана невозможна, предпочтение отдается протезированию митрального клапана с сохранением подклапанного аппарата. При необходимости должна выполняться одновременная реконструкция трикуспидального клапана, как указано в Разделе 8.2. (см. таблицу показаний к операциям на трикуспидальным клапане).

Для лечения первичной митральной недостаточности были разработаны транскатетерные вмешательства на митральном клапане из транссептального, либо трансапикального доступа. Из имеющихся катетерных процедур в настоящее время широко применяется только митральная реконструкция “край-в-край” [129]. Опыт использования катетерной аннулопластики, трансапикальной имплантации хорд или протезирования клапана по-прежнему ограничен, и общепринятых рекомендаций пока нет. Транскатетерные процедуры на митральном клапане у симптомных пациентов с высоким хирургическим риском или неоперабельных, должны обсуждаться Клапанной Группой. Чрескожная реконструкция “край-в-край” обычно безопасна и может привести к клиническому улучшению и обратному ремоделированию ЛЖ. Однако частота резидуальной митральной регургитации в течение 5 лет выше, чем при хирургической коррекции [130].

6.1.3. Медикаментозная терапия

При острой митральной недостаточности для уменьшения давления наполнения используются нитраты и диуретики. Нитропруссид натрия снижает постнагрузку и фракцию регургитации. Инотропные агенты и внутриаортальный баллонный контрпульсатор используются при гипотензии и гемодинамической нестабильности.

Эффективность профилактического использования вазодилататоров, включая иАПФ, при хрониче-

ской митральной недостаточности с хорошей сократительной функцией не доказана. Тем не менее следует рассматривать назначение иАПФ при развитии СН у пациентов, которые не могут быть прооперированы, или с сохраняющимися после хирургии симптомами. Использование бета-блокаторов и спиронолактона (или эплеренона) также является уместным.

6.1.4. Динамическое наблюдение

Бессимптомны пациенты с тяжелой митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ $>60\%$ должны быть осмотрены и выполнять ЭхоКГ каждые 6 мес., в идеале — в Центре Клапанной Хирургии. Более частый мониторинг показан, если данные прошлых обследований недоступны или когда измеряемые параметры очень вариабельны или близки к пороговым значениям. При достижении показаний к оперативному лечению, раннее хирургическое вмешательство — в течение 2 мес. — ассоциировано с лучшими результатами [133]. Асимптомные пациенты с умеренной митральной недостаточностью и сохранной функцией ЛЖ могут наблюдаться 1 раз в год, и выполнять Эхо-КГ раз в 1-2 года.

6.2. Вторичная митральная недостаточность

При вторичной митральной недостаточности (ранее называемой также “функциональной митральной недостаточностью”) створки клапанов и хорды имеют нормальное строение, а митральная недостаточность возникает из-за дисбаланса между закрывающими и тянущими силами, приложенными к клапану, вторично к изменениям в геометрии ЛЖ [134]. Чаще всего это наблюдается при дилатационной и ишемических кардиомиопатиях. У пациентов с хронической ФП и расширением ЛП патогенетическим механизмом также может быть дилатация опорного кольца.

6.2.1. Обследование

Для установления диагноза вторичной митральной недостаточности требуется ЭхоКГ. При вторичной природе для определения тяжелой митральной недостаточности по сравнению с первичной митральной недостаточностью предложено использовать более низкие пороговые значения (20 мм^2 для эффективной площади отверстия регургитации и 30 мл для объема регургитации) в связи с их прогностическим значением [135]. Однако не установлено, связан ли прогноз, собственно, с митральной недостаточностью или с дисфункцией ЛЖ. До настоящего времени нет подтверждения улучшения выживаемости при устранении вторичной митральной недостаточности.

Для изолированной коррекции митрального клапана (хирургической или чрескожной коррекции “край в край”) при вторичной недостаточности критерии тяжести митральной недостаточности для вмеша-

тельства по-прежнему требуют подтверждения в клинических испытаниях. После оптимизации лекарственной терапии пациент должен быть повторно обследован для оценки выраженности вторичной митральной недостаточности. Следует также оценить тяжесть трикуспидальной недостаточности, размер и функцию ПЖ.

Вторичная митральная недостаточность — динамическое состояние; ЭхоКГ-количественная оценка митральной недостаточности при нагрузке может дать прогностически важную информацию о её динамических характеристиках. Оценка жизнеспособности миокарда может быть полезна пациентам с ишемической вторичной митральной недостаточностью, которые планируются на реваскуляризацию.

6.2.2. Показания к вмешательству

Наличие хронической вторичной митральной недостаточности связано с ухудшением прогноза [135]. Однако, в отличие от первичной митральной недостаточности, в настоящее время нет доказательств того, что уменьшение вторичной митральной недостаточности улучшает выживаемость. Из-за недостаточности данных по вторичной митральной недостаточности, рекомендации по лечению имеют более низкий доказательный уровень (см. таблицу рекомендаций по показаниям для вмешательства на митральном клапане при хронической вторичной митральной недостаточности), принятие решений Клапанной группой особенно важно. Должны быть привлечены также специалисты по СН и электрофизиологии.

У пациентов с ИБС, идущих на реваскуляризацию, обследование и решение о лечении (или не лечении) ишемической митральной недостаточности следует принимать до операции, поскольку общий наркоз может значительно снизить выраженность недостаточности. Когда тяжесть митральной недостаточности оценивается интраоперационно, может быть полезным использование острой нагрузки объемом и увеличение постнагрузки.

Оптимальная хирургическая тактика остается спорной [136]. Хотя предпочтительным методом является пластика митрального клапана с замкнутым опорным кольцом меньшего диаметра для восстановления коаптации створок и состоятельности клапана, для пациентов с ЭхоКГ-факторами риска остаточной или рецидивирующей митральной недостаточности следует рассматривать протезирование клапана [2].

В тех случаях, когда одномоментная реваскуляризация не рассматривается, показания к хирургическому лечению вторичной митральной недостаточности особенно ограничены из-за значительной оперативной смертности, высокой частоты рецидивов митральной недостаточности и отсутствия доказанного преимущества в выживаемости [37, 138].

**Показания к вмешательству
на митральном клапане при хронической
вторичной митральной недостаточности^a**

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелой вторичной митральной недостаточностью, которым выполняется АКШ и ФВ ЛЖ >30%.	I	C
Хирургическое лечение следует рассматривать у симптомных пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью, ФВ ЛЖ <30%, но с возможностью реваскуляризации и доказательством жизнеспособности миокарда.	IIa	C
Когда реваскуляризация не показана, хирургическое лечение можно рассматривать у пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и имеют низкий хирургический риск.	IIb	C
Когда реваскуляризация не показана, а хирургический риск не является низким, чрескожная процедура “край-в-край” может рассматриваться у пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и имеют подходящую морфологию клапана для эхокардиографии, избегая бесполезных вмешательств.	IIb	C
У пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и у которых нет перспектив реваскуляризации, Клапанная Группа может рассмотреть чрескожную процедуру “край-в-край” или хирургическое лечение после тщательной оценки перспектив искусственного левого желудочка или трансплантации сердца в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.	IIb	C

Примечание: ^a — см. Раздел 6.2.1. для количественной оценки вторичной митральной недостаточности, которая обязательна в рамках оптимального лечения, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Чрескожная реконструкция “край-в-край” вторичной митральной недостаточности связана с низким риском, но её эффективность для снижения митральной недостаточности по-прежнему уступает хирургии [139]. Она может улучшить симптомы, функциональный резерв и качество жизни, и привести к обратному ремоделированию ЛЖ [140]. Как и для хирургического лечения, её преимущество в выживаемости по сравнению с “оптимальной” медикаментозной терапией в соответствии с действующими рекомендациями [113] не доказана.

У пациентов с значительно сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤30%) и отсутствием возможности реваскуляризации, имеющих клинические проявления поражения клапана несмотря на проводимую медика-

ментозную терапию СН (в том числе сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ) по показаниям), выбор между паллиативным лечением митральной недостаточности — катетерным или хирургическим, желудочковыми вспомогательными устройствами, трансплантацией сердца и постоянным консервативным лечением должен осуществляться Клапанной Группой после тщательного обследования пациента. Клапанные вмешательства обычно не используются при фракции выброса <15%.

Продолжаются дискуссии относительно лечения умеренной ишемической митральной недостаточности у пациентов, которым выполняется АКШ. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование не выявило преимуществ операции с сопутствующим клапанным вмешательством [141]. Хирургическое вмешательство более вероятно при наличии жизнеспособности миокарда и низкой коморбидности. У активных пациентов наличие вызванной физической нагрузкой одышки, усугубления тяжести митральной недостаточности и прироста систолического давления легочной артерии, свидетельствуют в пользу комбинированной хирургии.

6.2.3. Медикаментозная терапия

Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями по лечению СН [113] должна стать первым этапом лечения всех больных с вторичной митральной недостаточностью. Показания к СРТ определяются в соответствующих рекомендациях [113]. Если после оптимизации лекарственной терапии симптомы СН сохраняются, следует оценить возможности интервенционного вмешательства на митральном клапане.

Ключевые положения

- ЭхоКГ необходима для оценки этиологии митральной недостаточности, анатомии и функции клапана. Для оценки тяжести митральной недостаточности необходим интегративный подход.
- Показания к вмешательству при первичной митральной недостаточности определяются симптомами и стратификацией риска, которые включают оценку функции и размера ЛЖ, ФП, систолическое давление в лёгочной артерии и размер ЛП.
- При вторичной митральной недостаточности нет убедительных доказательств преимуществ в выживаемости после вмешательств на митральном клапане. Однако в случае выполнения АКШ рекомендуется одномоментное оперативное лечение митральной недостаточности. Кроме того оперативное лечение может рассматриваться у пациентов, имеющих клинические проявления поражения клапана без положительной динамики, на фоне оптимальной лекарственной терапии (включая СРТ по показаниям), и у пациентов с низким хирургическим риском без показаний к реваскуляризации.

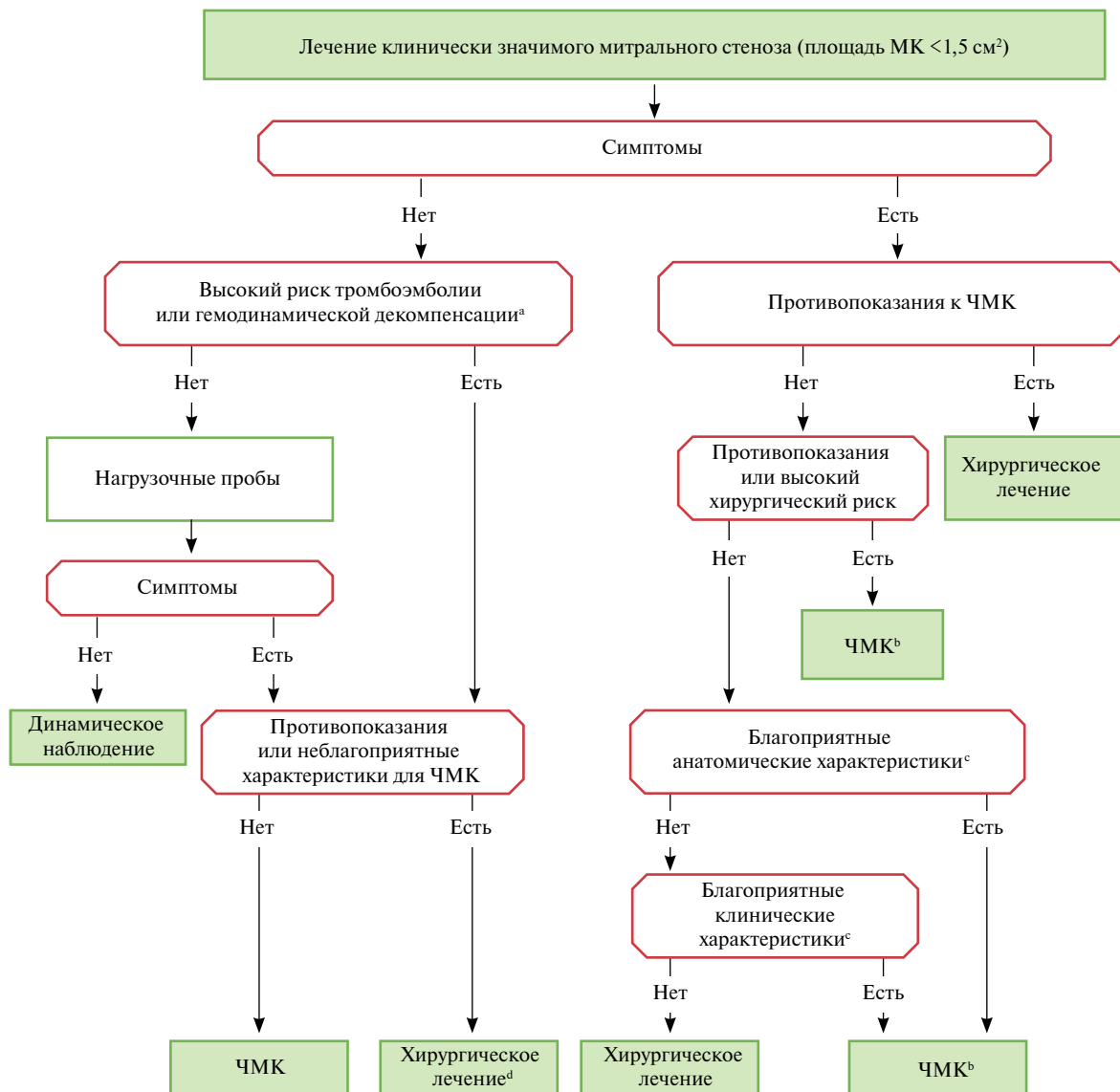


Рис. 5. Лечение клинически значимого митрального стеноза.

Примечание: ^а — высокий риск тромбозэмболии: тромбозэмболия в анамнезе, спонтанное контрастирование в левом предсердии, впервые возникшая фибрилляция предсердий. Высокий риск гемодинамической декомпенсации: систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт.ст. в покое, необходимость в больших внекардиальных хирургических вмешательствах, планирование беременности, ^б — хирургическая комиссуротомия может быть рассмотрена при условии выполнения опытными хирургами или у пациентов с противопоказаниями к ЧМК, ^с — см. таблицу рекомендаций по показаниям для ЧМК и хирургических вмешательствах на митральном клапане при клинически значимом митральном стенозе в Разделе 7.2, ^д — хирургическое вмешательство, если симптомы проявляются при низком уровне физических нагрузок, а оперативный риск низкий.

Сокращения: МК — митральный клапан, МС — митральный стеноз, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия.

• Пластика митрального клапана является предпочтительным методом лечения, но протезирование митрального клапана следует рассматривать у пациентов с неблагоприятными морфологическими особенностями.

• Чрескожная пластика “край-в-край” может быть рекомендована больным с высоким хирургическим риском, кроме безнадежных.

Пробелы доказательной базы

• Необходимость плановой операции на митральном клапане у бессимптомных пациентов с тяжелой

первичной митральной недостаточностью с сохраненными размером и функцией ЛЖ, синусовым ритмом и нормальным давлением в легочной артерии, требует изучения в рандомизированном контролируемом исследовании.

• Влияние ранних маркеров дисфункции ЛЖ на послеоперационный исход требует дальнейших исследований.

• Пороговые значения для определения тяжелой вторичной митральной недостаточности являются спорными и нуждаются в оценке их влияния на прогноз после вмешательств на митральном клапане.

- Необходимо оценить потенциальное влияние вмешательств на митральном клапане (хирургических и катетерных) на выживаемость у пациентов с вторичной митральной недостаточностью.

- Новые методы чрескожной пластики и имплантации клапанов требуют дальнейшей оценки.

7. Митральный стеноз

Частота ревматического митрального стеноза в промышленно развитых странах значительно снизилась [142]. Дегенеративный кальциноз митрального клапана в настоящее время встречается в основном у пожилых пациентов [143]. Чрескожная митральная комиссуротомия (ЧМК) оказала значительное влияние на лечение ревматического митрального стеноза. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

7.1. Обследование

ЭхоКГ является предпочтительным методом диагностики митрального стеноза, оценки его тяжести и гемодинамических изменений. Однако следует учитывать некоторые частные вопросы. Площадь митрального клапана с использованием планиметрии является эталонной оценкой тяжести митрального стеноза, тогда как средний трансклапанный градиент и давление в легочной артерии отражают его последствия и имеют прогностическое значение [3]. ТТ-ЭхоКГ обычно предоставляет достаточно данных для рутинного ведения пациентов. Бальная система была разработана для оценки показаний к ЧМК [144-146]. ЧП-ЭхоКГ должно быть выполнено для исключения тромбоза ЛП перед ЧМК или после тромбоэмболического эпизода. ЭхоКГ также играет важную роль в мониторинге результатов ЧМК во время проведения процедуры. Выполнение стресс-теста показано асимптомным пациентам, имеющим симптомы неоднозначные или не коррелирующие с тяжестью митрального стеноза. Стресс-ЭхоКГ может предоставить дополнительную объективную информацию, оценивая изменения митрального градиента и давления в легочной артерии.

7.2. Показания к вмешательству

Вид лечения, а также его сроки, должны определяться на основе клинических характеристик, анатомии клапана и опыта клиники. В целом, показания к вмешательству должны быть ограничены пациентами с клинически значимым (умеренным или тяжелым) митральным стенозом (площадь клапана $<1,5 \text{ см}^2$). Однако ЧМК можно рассматривать у симптомных пациентов с площадью клапана $>1,5 \text{ см}^2$, если симптомы не могут быть объяснены другой причиной, и, если анатомия благоприятна для выполнения ЧМК.

Показания к ЧМК и хирургическому лечению митрального клапана при клинически значимом (умеренном или тяжелом) митральном стенозе (площадь клапана $1,5 \text{ см}^2$)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ЧМК показана симптомным пациентам без противопоказаний ^c к ЧМК [144, 146, 148].	I	B
ЧМК показана всем симптомным пациентам, которым противопоказано хирургическое лечение или с высоким хирургическим риском.	I	C
Хирургическое лечение митрального клапана показано симптомным пациентам, которые не подходят для ЧМК.	I	C
ЧМК следует рассматривать как начальный этап лечения всем симптомным пациентам с субоптимальной анатомией клапана, но без противопоказаний к ЧМК ^c .	IIa	C
ЧМК следует рассматривать у асимптомных пациентов без неблагоприятных клинических и анатомических особенностей ^c для ЧМК и: • высокий тромбоэмболический риск (системные тромбозы в анамнезе, спонтанное контрастирование в ЛП, впервые возникшая или пароксизмальная ФП) и/или • высокий риск гемодинамической декомпенсации (систолическое давление в легочной артерии $>50 \text{ мм рт.ст.}$ в покое, необходимость больших экстракардиальных хирургических вмешательств, планирование беременности).	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — противопоказания к ЧМК могут определяться наличием ряда клинических признаков. Клинические признаки: старость, комиссуротомия в анамнезе, сердечная недостаточность IV класса по NYHA, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелая легочная гипертензия. Анатомические особенности: эхокардиографические баллы >8 , оценка Кормье 3 (кальцификация митрального клапана любой выраженности оценивается флюороскопически), очень малая площадь митрального клапана, тяжелая трикуспидальная недостаточность. Подсчет баллов см. в таблице 9.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия (баллонная вальвулопластика), ФП — фибрилляция предсердий.

Лечение клинически значимого митрального стеноза суммировано на рисунке 5, показания и противопоказания к ЧМК приведены в таблице показаний к ЧМК и операциям на митральном клапане при клинически значимом митральном стенозе, и в таблице 8. Вмешательство должно проводиться у симптомных пациентов. Большинство пациентов с благоприятной анатомией клапана в настоящее время подвергаются ЧМК, однако открытая комиссуротомия может быть предпочтительной в исполнении опытных хирургов у молодых пациентов с легкой или умеренной митральной регургитацией.

У пациентов с неблагоприятной анатомией принятие решения о типе вмешательства по-прежнему является предметом обсуждения, и должно учитывать многофакторность прогнозирования результатов ЧМК [147-149]. ЧМК должно рассматриваться в качестве первой линии для отобранных пациентов с лег-

Таблица 8
Противопоказания к ЧМК^а

Противопоказания
Площадь митрального клапана >1,5 см ^{2а}
Тромб ЛП
Более чем легкая митральная недостаточность
Выраженный или би-комиссуральный кальциноз
Отсутствие спаянности комиссур
Тяжелый сопутствующий аортальный порок сердца или тяжелый комбинированный трикуспидальный стеноз с недостаточностью, требующий хирургического лечения
Сопутствующая ИБС, требующая аорто-коронарного шунтирования

Примечание: ^а — ЧМК может рассматриваться у пациентов с площадью клапана >1,5 см², с клиническими симптомами, не имеющими другой причины и благоприятной анатомией.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия.

ким, умеренным кальцинозом или нарушениями подклапанного аппарата, которые имеют в остальном благоприятные клинические характеристики. Остальным пациентам показано хирургическое лече-

ние, которое представлено, главным образом, протезированием клапана.

Из-за небольшого, но стабильного риска, присущего ЧМК, действительно асимптомные пациенты, обследованные при помощи стресс-тестов, обычно не нуждаются в выполнении этой процедуры, за исключением случаев, когда существует повышенный риск тромбоэмболии или гемодинамической декомпенсации. У таких пациентов ЧМК следует выполнять только в том случае, если они имеют благоприятные характеристики, и, если процедура выполняется опытными операторами.

У бессимптомных пациентов с митральным стенозом хирургическое вмешательство ограничено теми редкими пациентами с высоким риском сердечных осложнений, которым противопоказана ЧМК, и имеющими низкие хирургические риски.

Наиболее важным противопоказанием к ЧМК является тромбоз ЛП (табл. 8). Однако, когда тромб расположен в ушке ЛП, ЧМК может рассматриваться у пациентов без экстренных показаний к вмешательству, при условии, что повторное ТТ-ЭхоКГ показы-

Таблица 9
Эхокардиографические баллы: шкала Уилкинса [145], шкала Кормье [150],
Эхо-шкала “Повторное обследование” для оценки непосредственного прогноза [146]

Оценка анатомии митрального клапана по шкале Уилкинса [145]				
Балл	Подвижность	Толщина	Кальциноз	Утолщение подклапанных структур
1	Хорошо подвижные створки лишь с ограничением их кончиков	Створки практически нормальной толщины (4-5 мм)	Единичный участок повышенной эхогенности	Минимальное утолщение непосредственно под створками клапана
2	Основание и середина створок с нормальной подвижностью	Середина створок нормальная, существенное краевое утолщение (5-8 мм)	Разрозненные гиперэхогенные участки, локализованные по краям	Утолщение хорд, распространяющееся на треть длины хорды
3	Сохраняется переднее диастолическое движение клапана, в основном, у основания	Утолщение распространяется на створки целиком (5-8 мм)	Свечение распространяется до середины створок	Утолщение распространяется на дистальную треть хорд
4	Переднее диастолическое смещение минимальное или отсутствует	Значительное утолщение всей ткани створок (>8-10 мм)	Выраженное свечение по всей площади створок	Выраженное утолщение и укорочение всего хордального аппарата, распространяющееся на папиллярные мышцы
Общий балл получается суммированием по четырем позициям, и варьирует от 4 до 16				
Оценка анатомии митрального клапана согласно шкале Кормье [150]				
Эхокардиографическая группа			Анатомия митрального клапана	
Группа 1			Подвижная некальцинированная передняя створка и легкое поражение подклапанного аппарата (тонкие хорды длиной ≥10 мм)	
Группа 2			Подвижная некальцинированная передняя створка и тяжелое поражение подклапанного аппарата (утолщённые хорды длиной <10 мм)	
Группа 3			Кальцификация митрального клапана любой выраженности, оцененное флюороскопически, независимо от состояния подклапанного аппарата	
Эхо-шкала “Повторное обследование” для оценки непосредственного прогноза [146]				
Эхокардиографические переменные			Баллы по шкале (от 1 до 11)	
Площадь митрального клапана ≤1 см ²			2	
Максимальное смещение створок ≤12 мм			3	
Отношение площадей комиссур ≥1,25			3	
Вовлечение подклапанного аппарата			3	

Примечание: группы риска для эхо-шкалы “Повторное обследование”: низкий (баллы 0-3), промежуточный (баллы 4-5), высокий (баллы 6-11).

вает исчезновение тромба после 1-3 мес. пероральной антикоагулянтной терапии. При сохранении тромба показано хирургическое вмешательство.

7.3. Медикаментозная терапия

Диуретики, бета-блокаторы, дигоксин или блокаторы кальциевых каналов, регулирующие сердечный ритм, могут временно улучшать симптомы. Антикоагулянтная терапия с целевым международным нормализованным отношением (МНО) между 2 и 3 показана пациентам с впервые возникшей или пароксизмальной ФП.

Пациентам на синусовом ритме антикоагулянтная терапия показана при наличии системной тромбоэмболии в анамнезе или наличии тромба в ЛП (Класс рекомендаций I, уровень доказательности C), а также должна рассматриваться, если на ТТ-ЭхоКГ выявляется феномен спонтанного эхо-контрастирования или увеличения ЛП (диаметр >50 мм в М-режиме или объем ЛП >60 мл/м²) (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Пациенты с умеренным и тяжелым митральным стенозом и персистирующей ФП должны получать антагонисты витамина К и не получать НОАК.

Кардиоверсия перед вмешательством у пациентов с тяжелым митральным стенозом не показана, так как не приводит к устойчивому восстановлению синусового ритма. Если ФП недавняя и ЛП только умеренно увеличено, кардиоверсия должна быть выполнена вскоре после успешного вмешательства.

7.4. Динамическое наблюдение

Асимптомные пациенты с клинически значимым митральным стенозом, которым вмешательство не выполнялось, должны выполнить ЭхоКГ и клинически обследоваться ежегодно, у пациентов с умеренным стенозом — рекомендуются более длительные интервалы между обследованиями не чаще одного раза в 2-3 года.

Ведение пациентов после успешного ЧМК аналогично ведению асимптомных пациентов. Контрольные обследования должны быть более частыми, если возникает бессимптомный рестеноз. При неудачном ЧМК должно быть рассмотрено ранее хирургическое лечение, если нет явных противопоказаний.

7.5. Особые группы пациентов

Когда симптомный рестеноз возникает после хирургической комиссуротомии или ЧМК, повторное вмешательство в большинстве случаев требует протезирования клапана, но ЧМК может быть предложена единичным пациентам с благоприятными характеристиками, если ведущим механизмом является сращение комиссур [151].

У пожилых людей с ревматическим митральным стенозом, имеющих высокий хирургический риск,

ЧМК является полезной альтернативой даже в качестве паллиативного лечения. У остальных пожилых пациентов хирургическое вмешательство является предпочтительным [146, 148, 149]. Однако у пожилых пациентов с дегенеративным митральным стенозом с выраженным кальцинозом митрального кольца хирургическое вмешательство несёт в себе очень высокий риск. Поскольку в этих случаях нет сращения комиссур, дегенеративный митральный стеноз не подлежит ЧМК [143]. При выраженном дегенеративном митральном стенозе у симптомных пожилых неоперабельных пациентов с благоприятной анатомией митрального клапана опубликован небольшой опыт, транскатетерной имплантации биопротеза TAVI в митральную позицию [152].

У пациентов с тяжелым митральным стенозом в сочетании с тяжелым поражением аортального клапана операция предпочтительна, если нет противопоказаний. Лечение пациентов, которым противопоказана операция, затруднено и требует комплексной и индивидуальной оценки Клапанной Группой.

В случаях комбинации тяжелого митрального стеноза с умеренным поражением аортального клапана ЧМК может быть выполнена, чтобы отложить хирургическое лечение обоих клапанов.

У больных с тяжелой трикуспидальной регургитацией ЧМК может рассматриваться у отдельных пациентов с синусовым ритмом, умеренным увеличением предсердий и функциональной трикуспидальной регургитацией, вторичной по отношению к легочной гипертензии. В других случаях операция на обоих клапанах является предпочтительной [153].

Протезирование клапана — единственный вариант для лечения редких случаев тяжелого митрального стеноза неревматического происхождения, где нет сращения комиссур.

Ключевые положения

- Большинству пациентов с тяжелым митральным стенозом и благоприятной анатомией клапана в настоящее время выполняют ЧМК.
- Выбор типа вмешательства у пациентов с неблагоприятной анатомией все еще является предметом дискуссий, и многофакторность прогноза результатов ЧМК следует принимать во внимание.

Пробелы доказательной базы

- Прогностические критерии результатов и осложнений ЧМК нуждаются в уточнении, особенно в отношении пациентов с тяжелой митральной недостаточностью.
- Должны быть оценены перспективы транскатетерной имплантации митрального клапана у пациентов высокого риска, особенно с тяжелым дегенеративным митральным стенозом.

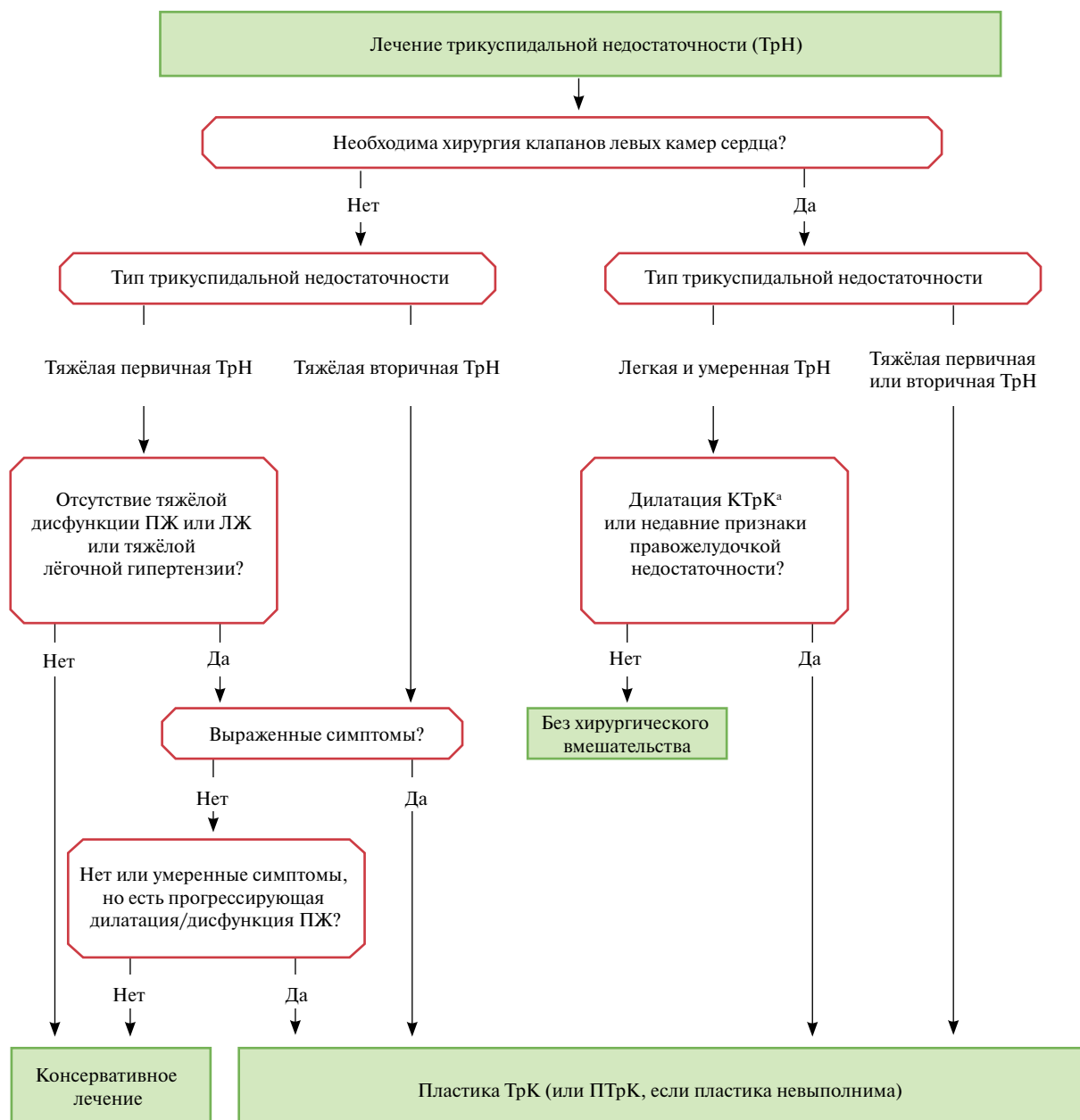


Рис. 6. Показания к хирургическому лечению трикуспидальной недостаточности.

Примечание: ^а — КТрК ≥ 40 мм или >21 мм/м².

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, КТрК — кольцо трикуспидального клапана, ТрН — трикуспидальная недостаточность, ТрК — трикуспидальный клапан, ПТрК — протезирование трикуспидального клапана.

8. Трикуспидальная недостаточность

Патологическая трикуспидальная недостаточность чаще бывает вторичной, вследствие дисфункции ПЖ в результате перегрузки давлением и/или объемом при наличии структурно нормальных створок [2]. Возможными причинами первичной трикуспидальной недостаточности являются инфекционный эндокардит (особенно у наркозависимых) [154], ревматические заболевания сердца, карциноидный синдром, миксоматозная дегенерация клапанов, фиброз миокарда, аномалия

Эбштейна, врожденная дисплазия клапанов, лекарственно-индуцированные заболевания, травмы грудной клетки и ятрогенные повреждения клапана. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

8.1. Обследование

ЭхоКГ — идеальный метод для оценки трикуспидальной недостаточности. Специфические нарушения структуры клапана являются причиной

первичной трикуспидальной недостаточности [28, 115]. При вторичной трикуспидальной недостаточности необходимо оценивать степень дилатации фиброзного кольца, размер и функцию ПЖ и степень деформации трехстворчатого клапана [2]. Оценка тяжести трикуспидальной недостаточности (интеграция нескольких качественных и количественных параметров) и систолического давления в легочной артерии должны проводиться в соответствии с рекомендациями (табл. 4) [2]. Следует отметить, что тяжелая трикуспидальная недостаточность может маскировать проблему повышения резистентности лёгочных сосудов, так как при легочной гипертензии скорость кровотока может быть ниже ожидаемой.

Несмотря на имеющиеся методические ограничения, необходимо определить размер и функцию ПЖ [53]. Необходимо также тщательно оценить наличие сопутствующих повреждений (особенно дополнительные повреждения левой части клапана) и функцию ЛЖ.

В экспертных лабораториях можно использовать 3D-измерения объемов ПЖ, которые могут быть сопоставимы с данными МРТ [155]. Однако, если доступна МРТ, именно она должна рассматриваться в качестве золотого стандарта для оценки объема и функции ПЖ [155].

Для диагностики или оценки тяжести трикуспидальной недостаточности катетеризация правых отделов сердца не требуется, но она должна быть выполнена для оценки гемодинамики, особенно периферического сопротивления сосудов легких, тем пациентам, у которых планируется изолированное хирургическое вмешательство на трикуспидальном клапане для коррекции вторичной недостаточности.

8.2. Показания к вмешательству

Сроки хирургического вмешательства остаются спорными, в основном из-за ограниченности имеющихся данных и их гетерогенности (см. таблицу показаний к хирургии на трикуспидальном клапане и рис. 6) [156-160]. Хирургия должна проводиться достаточно рано, чтобы избежать необратимой дисфункции ПЖ.

При тяжелой первичной трикуспидальной недостаточности хирургическое лечение рекомендуется не только симптомным пациентам, но эту возможность следует рассматривать у бессимптомных пациентов с прогрессирующей дилатацией или снижением функции ПЖ. Несмотря на то, что эти пациенты хорошо отвечают на терапию диуретиками, отсрочка операции может привести к необратимому повреждению ПЖ, полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу позднего хирургического вмешательства.

Показания к хирургическому лечению болезни трикуспидального клапана

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по стенозу трикуспидального клапана		
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с тяжелым стенозом трикуспидального клапана ^c .	I	C
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелым стенозом трикуспидального клапана, которым выполняется хирургическое лечение клапанов левых камер сердца ^d .	I	C
Рекомендации по первичной трикуспидальной недостаточности		
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелой первичной трикуспидальной недостаточностью, которым выполняются операции клапанов левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с тяжелой первичной трикуспидальной изолированной недостаточностью без выраженной дисфункции ПЖ.	I	C
Хирургическое лечение должно рассматриваться у пациентов с умеренной первичной трикуспидальной недостаточностью, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	IIa	C
Хирургическое лечение должно рассматриваться у асимптомных пациентов или с умеренной симптоматикой с тяжелой изолированной первичной трикуспидальной недостаточностью и прогрессирующей дилатацией или дисфункцией ПЖ.	IIa	C
Рекомендации по вторичной трикуспидальной недостаточности		
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелой вторичной трикуспидальной недостаточностью, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение должно рассматриваться у пациентов с легкой или умеренной вторичной трикуспидальной недостаточностью с расширением фиброзного кольца (≥ 40 мм или >21 мм/м ² на 2D-эхокардиографии), которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	IIa	C
Хирургическое лечение может рассматриваться у пациентов, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца, с легкой или умеренной вторичной трикуспидальной недостаточностью даже без расширения фиброзного кольца, если была документирована недавняя правожелудочковая недостаточность.	IIb	C
После перенесенной операции на клапанах левых камер сердца и в отсутствии рецидива дисфункции оперированного клапана хирургическое лечение может рассматриваться у тех пациентов, у которых развивается тяжелая симптомная трикуспидальная недостаточность или прогрессирующая дилатация ПЖ, а также в отсутствии тяжелой дисфункции правого или левого желудочков и тяжелой болезни легочных сосудов/гипертензии.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — чрескожная баллонная вальвулопластика может быть предпринята в качестве первого этапа лечения при изолированном стенозе трикуспидального клапана, ^d — чрескожная баллонная вальвулопластика может быть предпринята, если на митральном клапане может быть выполнена ЧМК.

Сокращения: 2D — двумерная, ПЖ — правый желудочек, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия.

Если при вторичной трикуспидальной недостаточности показана пластика трикуспидального клапана, то её выполнение при хирургических вмешательствах на левых камерах сердца не увеличивает хирургический риск и приводит к обратному ремоделированию ПЖ и улучшению функционального состояния, даже если дилатация клапанного кольца не сопровождается существенной трикуспидальной регургитацией [156, 157, 160]. Поэтому эту пластику следует смело выполнять. Повторные операции на трикуспидальном клапане в случаях персистирующей трикуспидальной регургитации после операций на митральном клапане имеют высокий риск, в основном из-за того, что больных поздно направляют, и в следствие их плохого клинического состояния. Чтобы улучшить прогноз таких сложных пациентов, лечение тяжелой поздней трикуспидальной недостаточности после левосторонних клапанных вмешательств следует рассматривать как можно раньше, даже у асимптомных больных, если присутствуют прогрессирующая дилатация ПЖ, снижение функции ПЖ в отсутствии дисфункции клапана левых камер сердца, тяжелая дисфункция правого или левого желудочка, тяжелые болезни сосудов лёгких.

Если пластика клапана возможна, то она предпочтительнее замены клапана. Кольцевая аннулопластика, предпочтительно с протезированием фиброзного кольца, является оптимальным типом хирургического вмешательства при вторичной трикуспидальной недостаточности [156, 161]. Протезирование клапана следует рассматривать при значительном сращении створок клапана и при выраженной дилатации фиброзного кольца. При наличии у пациента транстрикуспидальных электродов кардиостимулятора применяемая методика должна быть адаптирована к состоянию пациента и опыту хирурга. Методы чрескожной пластики находятся на заре своего развития и должны быть лучше изучены прежде, чем будут сформулированы какие-либо рекомендации.

9. Стеноз трикуспидального клапана

Трикуспидальный стеноз часто сочетается с трикуспидальной недостаточностью и чаще всего имеет ревматическое происхождение. Поэтому он почти всегда сочетается с поражением клапанов левых камер сердца, особенно митральным стенозом, симптомы которого обычно доминируют в клинической картине. Другие причины, в частности, врожденный или лекарственно-индуцированный стеноз трикуспидального клапана, болезнь Уиппла, эндокардит, массивные новообразования правого предсердия, встречаются редко. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

9.1. Обследование

Самая нужная информация может быть получена из данных ЭхоКГ. Гиподиагностика трикуспидального стеноза нередка и требует внимательной оценки. ЭхоКГ-оценка анатомии клапана и подклапанного аппарата важна для оценки возможности пластики клапана. Общепринятой классификации степени тяжести трикуспидального стеноза нет, но средний градиент ≥ 5 мм рт.ст. при нормальной частоте сердечных сокращений считается показателем клинически значимого трикуспидального стеноза [3]. Катетеризация правых отделов для оценки тяжести трикуспидального стеноза больше не используется.

9.2. Показания к вмешательству

Отсутствие подвижности створок является основным ограничением для пластики клапана. Несмотря на то, что это все еще обсуждаемый вопрос, при протезировании предпочтительны биологические протезы, так как в трикуспидальной позиции они имеют удовлетворительную долговечность, и из-за высокого риска тромбозов при использовании механических клапанов [162].

Имеется небольшой опыт чрескожной баллонной дилатации трехстворчатого клапана, как изолированно, так и в сочетании с ЧМК, но результатом часто бывает значительная недостаточность клапана. Долгосрочных результатов такого подхода в настоящее время нет [163].

Вмешательство на трехстворчатом клапане обычно выполняется одномоментно с вмешательствами на других клапанах у пациентов, имеющих клинические проявления поражения клапана несмотря на проводимую медикаментозную терапию. Выбор между пластикой или протезированием клапана зависит от анатомии клапана и опыта хирурга. Баллонная комиссуротомия может рассматриваться в редких случаях благоприятной анатомии клапана при изолированном трикуспидальном стенозе, или когда сопутствующий митральный стеноз также можно лечить интервенционно (см. таблицу в Разделе 7.2, где перечислены показания для ЧМК и хирургии митрального клапана при клинически значимом митральном стенозе).

9.3. Медикаментозная терапия

Прием диуретиков полезен при наличии СН, но не влияет на долгосрочный прогноз.

Ключевые положения

- Трикуспидальный стеноз является редким заболеванием, в то время как трикуспидальная недостаточность более распространена, особенно её вторичная форма.
- Для надлежащего лечения следует чётко различать первичную и вторичную трикуспидальную недостаточность.

- Подобно митральной недостаточности, первичная трикуспидальная недостаточность требует достаточно раннего вмешательства для предотвращения вторичного повреждения ПЖ, что приводит к плохому исходу.

- Вторичная трикуспидальная недостаточность должна активно лечиться одномоментно с левосторонними клапанными операциями.

- Решение об изолированной операции по поводу вторичной трикуспидальной недостаточности после выполненного хирургического лечения клапана левых камер сердца требует всесторонней оценки основного заболевания, легочной гемодинамики и функции ПЖ.

Пробелы доказательной базы

- Оптимальные сроки операции по поводу первичной трикуспидальной недостаточности требуют уточнения.

- Критерии одновременной хирургии на трикуспидальном клапане во время хирургии клапанов левых камер сердца у пациентов без тяжелого поражения трикуспидального клапана требуют уточнения.

- Перспективы транскатетерных вмешательств на трикуспидальном клапане у пациентов высокого риска требуют уточнения.

10. Комбинированные и многоклапанные заболевания

Один и тот же клапан может иметь выраженные признаки стеноза и недостаточности. Многоклапанные поражения могут развиваться при ряде заболеваний, особенно при ревматических и врожденных пороках сердца, и — реже — при дегенеративных заболеваниях клапанов. Данных о комбинированных и многоклапанных поражениях недостаточно. Это не позволяет сформулировать рекомендации с хорошей доказательной базой [164]. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

Базовую современную информацию и подробное обсуждение данных для этого раздела настоящих Рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

Общие принципы для лечения комбинированных и многоклапанных пороков таковы:

- В зависимости от того, что преобладает — стеноз или регургитация — следует руководствоваться рекомендациями в отношении преобладающей КБС. Если тяжесть стеноза и недостаточности одинаковы, показания к вмешательствам должны больше базироваться на клинических симптомах и объективных последствиях, а не на показателях тяжести стеноза или недостаточности. В этой ситуации для оценки тяжести состояния следует больше полагаться на градиент давления, отражающего гемодинамическую нагрузку

на пораженный клапан, а не на площадь клапана и уровень регургитации.

- Помимо отдельной оценки каждого поражения клапана, необходимо учитывать взаимодействие между различными клапанными пороками. Например, сопутствующая митральная недостаточность может привести к недооценке выраженности стеноза аорты, поскольку снижение объема выброса за счет митральной недостаточности снижает ток через аортальный клапан и, следовательно, аортальный градиент. Это подчеркивает необходимость сочетания различных измерений, включая оценку размеров клапанов, с использованием, по возможности, методов, в меньшей степени зависящих от уровня нагрузки объемом, таких, как планиметрия.

- Показания к вмешательству основаны на всесторонней оценке последствий различных поражений клапана (например, клинических симптомов или наличия дилатации, или дисфункции ЛЖ). Оперативное вмешательство может быть рассмотрено для нетяжелых, но множественных поражений, симптомных или ведущих к снижению функции ЛЖ.

- Решение о многоклапанном вмешательстве следует принимать с учётом дополнительного хирургического риска, связанного с комбинированными процедурами.

- Выбор хирургической техники должен учитывать наличие дополнительной КБС; пластика клапана остается идеальным вариантом вмешательства.

Лечение специфических сочетаний КБС подробно описано в специальных разделах этих рекомендаций.

Ключевые положения

- Комбинированная КБС считается тяжелой, даже если стеноз и регургитация имеют только умеренную выраженность, и градиенты давления становятся наиболее важными параметрами для оценки.

- Тактика ведения пациентов с несколькими пораженными клапанами диктуется преобладающей КБС.

Пробелы доказательной базы

- Для уточнения показаний к кардиохирургическим вмешательствам необходимо больше данных о естественном течении многоклапанной болезни сердца и о влиянии вмешательства на исход.

11. Клапанные протезы

Любой клапанный протез вносит дополнительное заболевание. На практике выбор осуществляется между механическими и биологическими протезами. Рандомизированные исследования, в которых сравнивались оба типа протезов, неизменно подтверждали сходную выживаемость, отсутствие достоверных различий в частоте клапанных тромбозов и тром-

боэмболий, более высокий риск кровотечений при использовании механических протезов и более частые повторные вмешательства при использовании биопротезов [165-167]. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

11.1. Выбор клапанного протеза

Выбор между механическим и биологическим клапаном у взрослых в первую очередь определяется в основном путем оценки соотношения риска кровотечения и тромбозэмболии, связанных с антикоагулянтной терапией при использовании механических клапанов, по сравнению с риском структурных изменений биологических протезов. Кроме того, должны учитываться образ жизни и предпочтения пациента.

Вместо того, чтобы руководствоваться возрастом в выборе протеза, кардиологам и хирургам следует подробно обсуждать выбор протеза информируя пациента, с учетом факторов, описанных ниже (см. таблицы в Разделе 11.1). Биопротезы следует рассматривать у пациентов с повышенным риском кровотечений и у пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни меньше предполагаемой долговечности биопротеза, особенно если сопутствующие заболевания могут потребовать дальнейших хирургических вмешательств. У женщин, планирующих беременность, высокий риск тромбозэмболий во время беременности при механических протезах и низкий риск повторных операций являются доводами в пользу биопротезов, несмотря на быструю структурную дегенерацию такого клапана в этой возрастной группе.

Выбор в пользу механического протеза при протезировании аортального/митрального клапанов; решение основано на сочетании нескольких приведённых факторов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Механический протез рекомендуется по желанию информированного пациента и при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии. ^c	I	C
Механический протез рекомендуется пациентам с риском ускоренной структурной дегенерации клапана. ^d	I	C
Механический протез следует рассматривать у пациентов, уже получающих антикоагулянтную терапию в связи с наличием механического протеза другого клапана.	IIa	C
Механический протез следует рассматривать у пациентов <60 лет в аортальной позиции и <65 лет в митральной позиции. ^e	IIa	C
Механический протез следует рассматривать у пациентов со значительной прогнозируемой продолжительностью жизни ^f , у которых будущее репротезирование клапана будет связано с высоким риском.	IIa	C
Механический протез можно рассматривать у пациентов, уже получающих антикоагулянтную терапию в связи с высоким риском тромбозов. ^g	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — повышенный риск кровотечения из-за сопутствующих заболеваний, низкой приверженности лечению, а также географических, бытовых или профессиональных условий, ^d — молодой возраст (<40 лет), гиперпаратиреоз, ^e — у пациентов в возрасте 60-65 лет, которым должно быть выполнено протезирование аортального клапана, а также в возрасте от 65 до 70 лет в случае митрального протезирования, оба типа клапанов приемлемы, но выбор требует тщательного анализа не только возраста, но и других факторов, ^f — ожидаемая продолжительность жизни должна оцениваться в срок >10 лет с учётом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни в конкретной стране, ^g — факторами риска тромбозов являются фибрилляция предсердий, предыдущая тромбозэмболия, гиперкоагуляционное состояние и тяжёлая систолическая дисфункция левого желудочка.

Выбор в пользу биологического протеза при протезировании аортального/митрального клапанов; решение основано на сочетании нескольких приведённых факторов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Биологический протез рекомендуется по желанию информированного пациента.	I	C
Биопротез рекомендуется, когда эффективная антикоагуляция маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия).	I	C
Биопротез рекомендуется при повторной операции по поводу тромбоза механического клапана, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию.	I	C
Биопротез следует рассматривать у пациентов с низкой вероятностью и/или низким оперативным риском будущего репротезирования.	IIa	C
Биопротез следует рассматривать для молодых женщин, планирующих беременность.	IIa	C
Биопротез следует рассматривать у пациентов старше 65 лет для протезирования в аортальной позиции или старше 70 лет в митральной позиции, или лиц с ожидаемой продолжительностью жизни ^c ниже ожидаемой долговечности биопротеза. ^d	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ожидаемая продолжительность жизни должна оцениваться с учётом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни в конкретной стране, ^d — у пациентов в возрасте 60-65 лет, которым должно быть выполнено протезирование аортального клапана, а также в возрасте от 65 до 70 лет в случае митрального протезирования, оба типа клапанов приемлемы, но выбор требует тщательного анализа не только возраста, но и других факторов.

11.2. Ведение больного после клапанного протезирования

Самыми частыми осложнениями в результате протезирования клапанов являются тромбоэмболии и кровотечения, связанные с антикоагулянтной терапией. Профилактика и лечение инфекционного эндокардита при клапанных протезах подробно описаны в отдельных рекомендациях ЕОК [28].

11.2.1. Базовое обследование и подходы к динамическому наблюдению

Все пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на клапанах, нуждаются в пожизненном наблюдении кардиолога для своевременного выявления нарушения функции протеза или желудочка или прогрессирования заболевания на другом клапане сердца. Клинический осмотр должен проводиться ежегодно, или немедленно при возникновении новой кардиальной симптоматики. При развитии любых новых симптомов после протезирования клапана или при подозрении на развитие осложнений должна быть выполнена ТТ-ЭхоКГ. После имплантации биологического протеза транскатетерным или хирургическим методом ЭхоКГ с измерением транспротезных градиентов должна быть выполнена после имплантации клапана в течение 30 дней (предпочтительно ~30 дней при хирургических операциях) в качестве базового обследования, через 1 год после имплантации и далее ежегодно [168]. Проведение ЧП-ЭхоКГ следует обсуждать, в случае низкого качества ТТ-ЭхоКГ и во всех случаях подозрений на дисфункцию протеза или эндокардит [169, 170]. Видеофлюороскопия при механических клапанных протезах и МСКТ дают дополнительную полезную информацию при подозрении, на тромб или паннус, нарушающие функцию клапана [170].

11.2.2. Профилактика тромбозов

11.2.2.1. Общие принципы лечения

Антитромботическое лечение должно быть направлено на эффективный контроль модифицируемых факторов риска тромбоэмболии в дополнение к назначению антитромботических препаратов [171]. Показания к антитромботической терапии после пластики или протезирования клапана приведены в таблице показаний к антитромботической терапии после клапанной операции.

У пациентов после хирургического биопротезирования аортального клапана использование низкодозового аспирина в настоящее время является предпочтительной альтернативой послеоперационной антикоагулянтной терапии, хотя и имеет невысокий уровень доказательности [42, 172, 173].

Если послеоперационная антикоагулянтная терапия показана, пероральная антикоагулянтная терапия должна начинаться в первые дни после

Таблица 10

Таргетное МНО при механических клапанных протезах

Тромбогенность протеза	Факторы риска, связанные с пациентом ^a	
	Ни одного	≥1 фактора риска
Низкая ^b	2,5	3
Средняя ^c	3	3,5
Высокая ^d	3,5	4

Примечание: ^a — протезирование митрального или трехстворчатого клапана; предыдущая тромбоэмболия; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; ФВ ЛЖ <35%, ^b — Carbomedics, MedtronicHall, ATS, MedtronicOpen-Pivot, StJudeMedical, On-X, SorinBicarbon, ^c — другие двустворчатые клапаны без дополнительных данных, ^d — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шаровой протез), Bjork-Shiley и другие поворотнотренические клапаны.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

операции. Нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно, с поддержанием активированного частичного тромбопластинового времени выше нормы в 1,5-2,0 раза, что позволяет быстро добиться антикоагуляции до повышения МНО [42]. Низкомолекулярный гепарин (НМГ), по-видимому, обеспечивает эффективную и стабильную антикоагуляцию; в ряде наблюдательных исследований использовался, в основном, эноксапарин [174, 175]. Этот вариант использования не упомянут в утверждённой инструкции к препарату.

Первый послеоперационный месяц — это период высокого риска тромбоэмболии. Добавление аспирина к терапии антикоагулянтами снижает риск послеоперационной тромбоэмболии, но увеличивает риск кровотечения и не может быть рутинно рекомендован [176].

Препараты антагонистов витамина К (АВК) предпочтительны, когда необходима длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с биопротезами. Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний, НОАК могут использоваться у пациентов с ФП, связанной с биопротезом, после третьего месяца послеоперационного периода [43]. Нет данных демонстрирующих пользу от использования антитромбоцитарных препаратов более 3 мес. у пациентов с биологическим протезом кроме пациентов имеющих дополнительные показания к антитромбоцитарной терапии.

Комбинация низкодозового аспирина и тенопиридина обычно используется сразу после TAVI, а затем аспирин или тенопиридин в виде монотерапии у пациентов без других показаний к пероральной антикоагулянтной терапии. Последние данные показали, что антиагрегантная монотерапия после TAVI может быть безопаснее, чем двойная [177]. Наблюдательные исследования показывают, что антикоагулянтная терапия снижает частоту субклинических тромбозов по сравнению с двойной антиагрегантной

Показания к антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Механические протезы		
Пероральная антикоагулянтная терапия с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам [179, 180].	I	B
В случае, если лечение АВК требует перерыва, на время переходного периода рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или НМГ.	I	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК следует рассматривать, если при адекватном МНО развился эпизод тромбоза.	IIa	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК можно рассматривать при сопутствующем атеросклерозе.	IIb	C
Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения [181].	I	B
У пациентов с имплантированными коронарными стентами следует рассматривать тройную терапию аспирином (75-100 мг/сут.), клопидогрелью (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 мес., независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (то есть ОКС или стабильная ИБС) [182].	IIa	B
Тройная терапия, включающая аспирин (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК от 1 до 6 мес. следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском в связи с ОКС или другими анатомическими/процедурными особенностями, которые превышают риск кровотечения [182].	IIa	B
Двойная терапия, включающая АВК и клопидогрель (75 мг/сут.), следует рассматривать как альтернативу тройной антиагрегантной терапии в течение 1 мес. у пациентов, у которых риск кровотечения перевешивает ишемический риск [183, 184].	IIa	A
У пациентов, перенесших ЧКВ, через 12 мес. должно быть рассмотрено прекращение антиагрегантной терапии [185].	IIa	B
У пациентов, нуждающихся в аспирине и/или клопидогреле в дополнение к АВК, дозировка АВК должна тщательно поддерживаться в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени [182, 184].	IIa	B
Использование НОАК противопоказано [45].	III	B
Биопротезы		
Пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с биопротезами, имплантированными хирургически или транскатетерно, и которые имеют другие показания к антикоагуляции. ^c	I	C
Пероральную антикоагулянтную терапию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации митрального или трикуспидального биопротеза.	IIa	C
Пероральную антикоагуляцию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической пластики митрального или трикуспидального клапанов.	IIa	C
Низкие дозы аспирина (75-100 мг/сут.) следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургического биопротезирования аортального клапана или клапан-сохраняющей аортальной хирургии.	IIa	C
Двойную антиагрегантную терапию следует рассматривать в течение первых 3-6 мес. после TAVI, за которой следует пожизненная антиагрегантная монотерапия у пациентов, не нуждающихся в пероральной антикоагуляции по другим причинам.	IIa	C
Антиагрегантная монотерапия может быть рассмотрена после TAVI в случае высокого риска кровотечения.	IIb	C
Пероральную антикоагуляцию можно рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургического протезирования аортального клапана биологическим протезом.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — фибрилляция предсердий, венозный тромбоз, гиперкоагуляционное состояние или, менее достоверно, выраженная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <35%).

Сокращения: TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, АВК — антагонисты витамина К, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЛЖ — левый желудочек.

терапией [178]. Для повышения уровня доказательности рекомендаций в этой области необходимы масштабные клинические исследования.

11.2.2.2. Целевое международное нормализованное отношение

Целевой показатель МНО должен учитывать факторы риска пациентов и тромбогенность протеза (табл. 10) [171]. Недавние рандомизированные исследования поддерживают более низкое целевое МНО для протезов аортального клапана [186-188]. Однако ограниченная статистическая сила исследований, некоторые методологические проблемы и ограничение на ряд протезов и/или на использование самоконтроля МНО побудили Рабочую группу не вносить изменений в рекомендации по целевому МНО.

Мы указываем медиану целевого МНО, а не диапазон, чтобы избежать тенденции рассматривать крайние значения целевого диапазона в качестве истинного целевого МНО. Высокая вариабельность МНО является значимым независимым предиктором снижения выживаемости после протезирования клапана. В настоящее время есть данные, что самоконтроль МНО снижает вариабельность МНО и частоту клинических событий, в том числе пациентов с клапанными протезами [181]; однако необходимо соответствующее обучение пациента и регулярный контроль качества. Тем не менее, для пациентов с нестабильными МНО или осложнениями, связанными с антикоагулянтной терапией, следует проводить мониторинг антикоагуляции в условиях клиники. Систематическое генотипирование пациентов, полу-

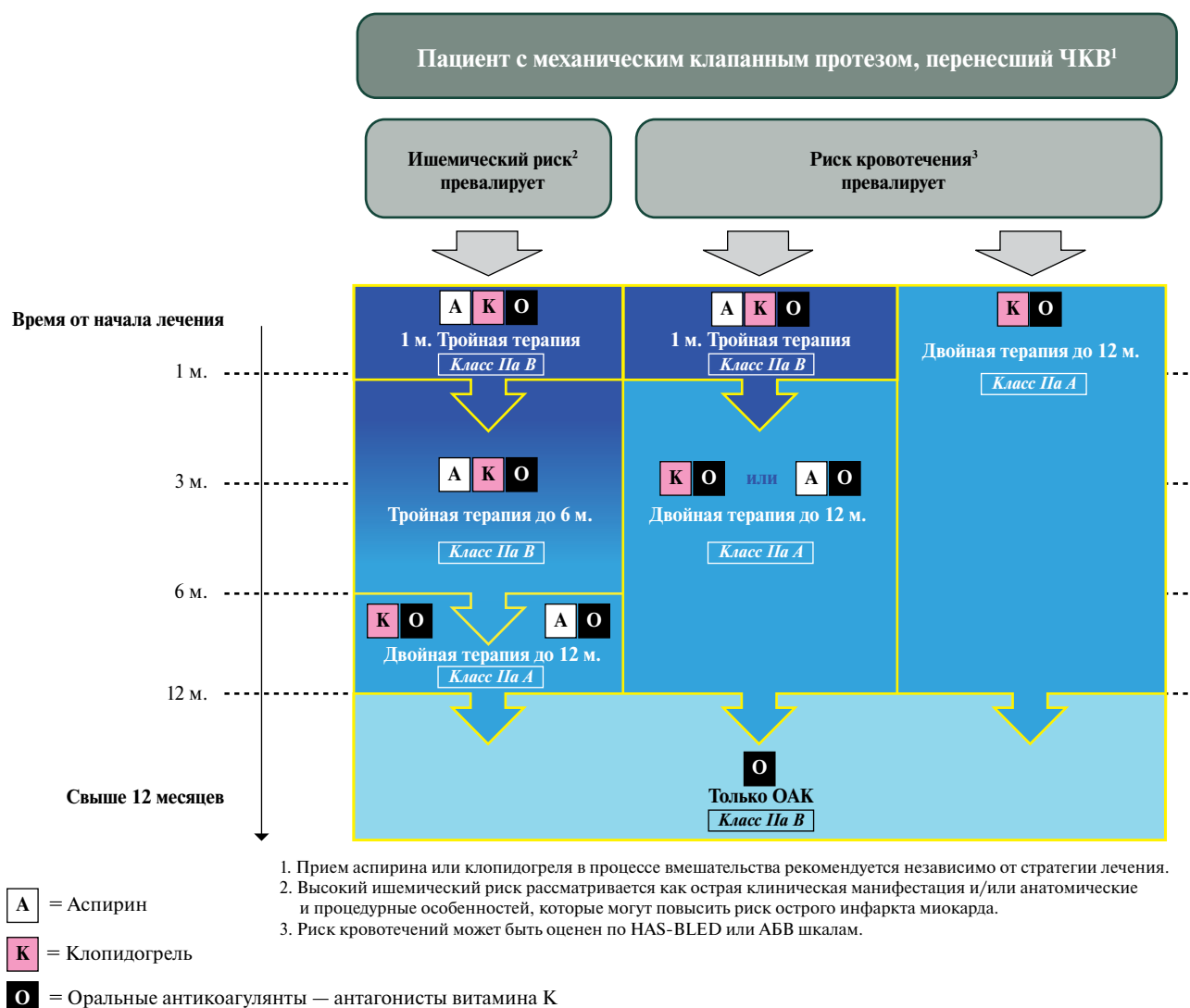


Рис. 7. Профилактика тромбозов у пациентов с механическими клапанными протезами, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (адаптировано из 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy [195]).

Сокращения: А — аспирин, АБВ — анамнез, биомаркеры, возраст, ОКС — острый коронарный синдром, К — клопидогрель, м. — месяц(ы), О — оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. Более подробную информацию об оценке риска кровотечений (шкала HAS-BLED и ABB) см. в обзоре ESCA 2017, посвященном двойной антиагрегантной терапии [195].

чающих АВК, не рекомендуется в отсутствие доказанной клинической пользы и сомнений в экономической эффективности [189].

11.2.2.3. Лечение передозировок антагонистами витамина К и кровотечений

Риск кровотечения возрастает при МНО выше 4,5 и экспоненциально увеличивается при МНО $\geq 6,0$. Поэтому МНО $\geq 6,0$ требует быстрого восстановления свёртывания из-за риска последующего кровотечения.

В отсутствие кровотечения лечение зависит от целевого МНО, фактического МНО и периода полувыведения АВК. Можно прекратить пероральную антикоагуляцию для постепенного снижения

МНО или давать пероральный витамин К с шагом в 1 или 2 мг [190]. Немедленное восстановление свёртывания с использованием концентрата протромбинового комплекса внутривенно и витамина К требуется только при неконтролируемых сильных кровотечениях, которые угрожают жизни или функции жизненно важных органов (например, внутричерепные кровотечения), с развитием гемодинамической нестабильности, или при необходимости экстренного хирургического вмешательства или переливания [190]. Нет данных в пользу того, что риск тромбоэмболии вследствие временного восстановления свёртывания перевешивает последствия сильного кровотечения у пациентов с механическими протезами клапанов. Оптимальное время для возобновления

Лечение дисфункции клапанного протеза

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Тромбоз механического протеза		
Рекомендуется экстренная или срочная замена клапана в случае обструктивного тромбоза у критических тяжелых больных без серьезной сопутствующей патологии.	I	C
Фибринолиз (с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена 10 мг болюсно + 90 мг за 90 мин с НФГ или стрептокиназой 1500000 Ед за 60 мин без НФГ) следует рассматривать, если недоступна хирургическая помощь или при очень высоком риске или при тромбозах правых протезов.	IIa	C
Хирургическое лечение следует рассматривать при больших (>10 мм) необструктивных тромбозах протезов, осложненных эмболией.	IIa	C
Тромбозы биопротезов		
При тромбозе биопротеза перед рассмотрением повторного вмешательства рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ.	I	C
Гемолиз и парапротезная фистула		
Повторная операция рекомендуется, если парапротезный ток крови связан с эндокардитом, или вызывает гемолиз, требующий повторных переливаний крови или приводит к выраженной клинической симптоматике.	I	C
Транскатетерное закрытие фистулы может рассматриваться при парапротезной фистуле с клинически значимой регургитацией у хирургических пациентов высокого риска (решение Клапанной группы).	IIb	C
Дисфункция биопротеза		
Повторная операция рекомендуется симптомным пациентам со значительным ростом транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточности.	I	C
Повторную операцию следует рассматривать у асимптомных пациентов с выраженной протезной дисфункцией, если повторная операция имеет низкий риск.	IIa	C
Транскатетерная имплантация "клапан-в-клапан" в аортальной позиции должна рассматриваться Клапанной группой с учётом риска повторной операции, типа и размера протеза.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НФГ — нефракционированный гепарин.

антикоагулянтной терапии определяется с учётом локализации кровотечения, его развитием и вмешательствами, выполненными для его остановки и/или лечения основной причины кровотечения [191].

11.2.2.4. Комбинации оральных антикоагулянтов и антитромботических препаратов

Добавление аспирина при постоянном таргетном МНО у пациентов без сосудистых заболеваний

не изучалось [42]. Имеющаяся неопределенность в отношении риск-польза комбинаций АВК с аспирином объясняет несогласованность различных рекомендаций [192, 193]. При комбинации антикоагулянтов с антиагрегантами уменьшается тромбоэмболический риск, но риск серьезных кровотечений растёт [194]. Поэтому они не должны назначаться всем пациентам с клапанными протезами, но в отдельных ситуациях с учётом соотношения пользы и вреда от повышенного риска кровотечений могут быть назначены. При назначении такой комбинации рекомендуемая доза должна быть ниже (например, аспирин 75-100 мг/сут).

Показания для добавления антитромботического препарата к пероральным антикоагулянтам подробно описаны в Разделе 11.2.2.1 (см. таблицу показаний для антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца) и на рисунке 7. Следует избегать применения прасургеля или тикагрелора, как части тройной терапии [37]. Во время тройной антитромботической терапии рекомендуется проводить тщательный мониторинг МНО, а МНО следует поддерживать в нижнем целевом диапазоне.

11.2.2.5. Прерывание антикоагулянтной терапии для проведения плановых интервенционных вмешательств

Антикоагуляция во время внекардиальных хирургических вмешательств требует тщательного контроля и оценки рисков [196]. Рекомендуется не прерывать пероральную антикоагуляцию для большинства малых хирургических вмешательств (включая экстракцию зубов, удаление катаракты) и тех процедур, при которых кровотечение легко контролируется [197]. Большие хирургические вмешательства требуют МНО <1,5. У пациентов с механическими клапанами пероральная антикоагулянтная терапия должна быть прекращена до операции, и рекомендуется временное переключение на гепарин [196]. НФГ остается единственной одобренной формой гепарина у пациентов с механическими протезами клапанов; внутривенное введение предпочтительнее подкожного. Подкожное введение НМГ, хотя и не введено в инструкцию к препарату, является альтернативой НФГ в качестве временной терапии. НМГ вводятся дважды в день в терапевтических дозах, с учётом массы тела и функции почек, и, по возможности, под контролем активности анти-Ха с целевым уровнем 0,5-1,0 ед./мл. У пациентов с механическими протезами не следует использовать фондапаринукс в качестве препарата для переключения. Практические особенности переключения антикоагулянтной терапии подробно описаны на рисунке 8.

При необходимости, комбинированная терапия аспирином должна быть прекращена за 1 неделю



Рис. 8. Основные переходные этапы приостановки антикоагуляции у больных с механическими протезами, нуждающихся в других вмешательствах. Этапность должна определяться индивидуальными особенностями пациента, текущим МНО и типом планируемого вмешательства (воспроизводится с разрешения lung Rodes-Cabau [42]).

Примечание: ^а — в/в НФГ могут иметь преимущество у пациентов с высоким риском тромбозов.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низко-молекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, АВК — антагонисты витамина К.

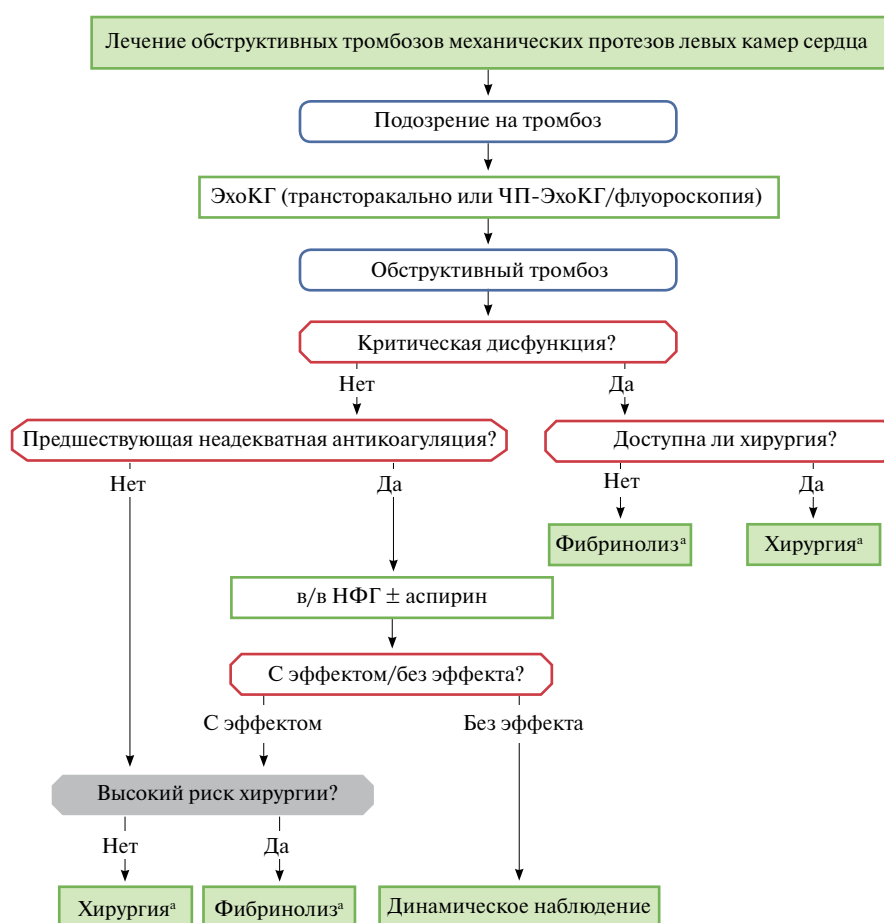


Рис. 9. Лечение обструктивных тромбозов левых механических клапанных протезов.

Примечание: ^а — риски и преимущества обоих методов лечения следует оценивать индивидуально. Наличие протеза первого поколения является аргументом в пользу хирургического лечения.

Сокращения: в/в — внутривенный, ТП-ЭхоКГ — транспицеводная эхокардиография, НФГ — нефракционированный гепарин.

до внекардиального вмешательства после тщательной оценки рисков и пользы.

Пероральная антикоагуляция в модифицированных дозах может быть продолжена у большинства пациентов, направленных на катетеризацию сердца,

особенно при доступе через радиальные артерии. У пациентов, нуждающихся в транссептальной катетеризации для выполнения клапанных вмешательств, прямом пунктировании ЛЖ или перикардиального дренажа, пероральные антикоагулянты следует отме-

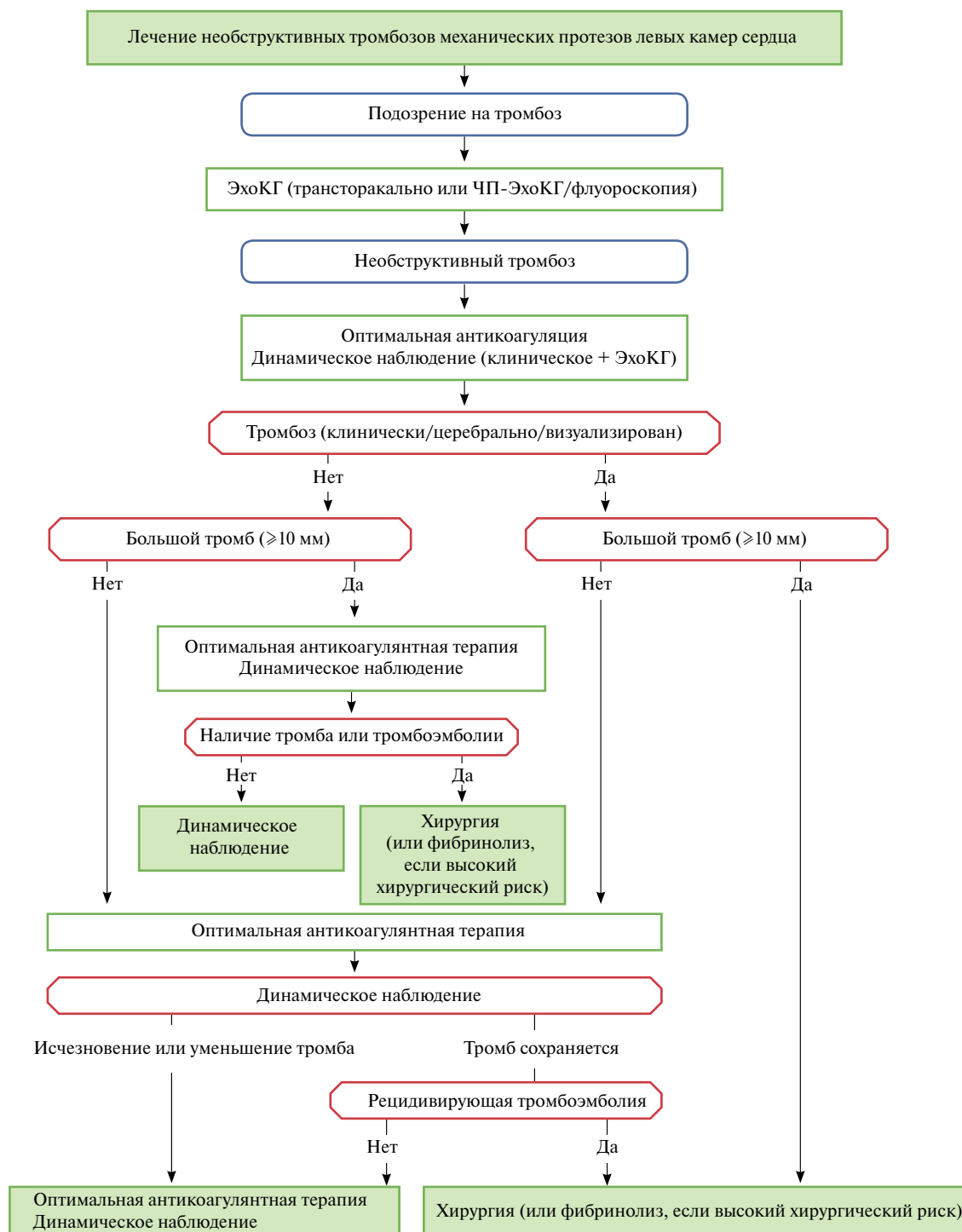


Рис. 10. Лечение необструктивных тромбозов левых механических клапанных протезов.

Сокращения: ТП-ЭхоКГ — транспищеводная эхокардиография, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

нить и проводить временную антикоагулянтную терапию другими препаратами [171].

У пациентов с МНО ниже целевых значений в процессе амбулаторного рутинного мониторинга, показана дополнительная временная антикоагулянтная терапия НФГ или, предпочтительно, НМГ в амбулаторных условиях до достижения терапевтического значения МНО.

11.2.3. Лечение тромбоза протезированного клапана

Обструкцию тромбом протеза клапана следует заподозрить сразу у любого пациента с любым типом клапанного протеза, при внезапном появлении одышки или эпизода эмболии. Диагноз должен быть подтвержден ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ, видеофлюороскопией или КТ, если они доступны в кратчайшие сроки [169, 170].

Лечение тромбоза механического протеза клапана связано с высоким риском при любой выбранной стратегии. При хирургическом лечении высокий риск обусловлен тем, что это повторная операция и чаще всего она выполняется в экстренных условиях. С другой стороны, фибринолиз несет риски кровотечения, системной эмболии и рецидивирующего тромбоза, которые выше, чем после операции [198].

Экстренная замена клапана рекомендуется при обструктивном тромбозе клапанного протеза у критически тяжелых пациентов, не имеющих противопоказаний к операции (см. таблицу в Разделе 11.2.3. для лечения протезной дисфункции и рис. 9).

Лечение необструктивного тромбоза механического протеза зависит, в основном, от наличия тромбоэмболии и размера тромба (рис. 10). Хирургическое лечение следует обсуждать у пациентов: с большим (>10 мм) необструктивным тромбом клапанного протеза, осложненного эмболией или сохраняющегося, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию [199]. Фибринолиз несёт риски кровотечения и тромбоэмболии, но его можно рассматривать у больных высокого хирургического риска.

Тромбоз развивается, главным образом, в механических клапанных протезах. Тем не менее, случаются тромбозы биологических протезов, а также после транскатетерной имплантации клапанов [200, 201]. Субклинический тромбоз биопротезов выявляется чаще при выполнении КТ [202], субклинический тромбоз TAVI протезов может быть связан с умеренным увеличением транспротезного градиента, но их клинические последствия не изучены [203].

Антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ является первой линией терапии при тромбозе биологического протеза клапана.

11.2.4. Лечение тромбоэмболий

Тромбоэмболия после клапанных операций имеет многофакторное происхождение [171]. Поэтому необходимо тщательное обследование в каждом случае тромбоэмболии (включая кардиальные и внекардиальные визуализирующие методики) (рис. 10), а не просто увеличение целевого МНО или добавление дезагрегантного препарата. Предотвращение дальнейших тромбоэмболических событий включает в себя устранение факторов риска, оптимизацию антикоагулянтного контроля и добавление низкодозового аспирина (≤ 100 мг/сут.) после тщательного анализа соотношения риска и пользы.

11.2.5. Лечение гемолиза и парапротезных фистул

Анализ крови для исключения гемолиза должен быть частью рутинного обследования после замены клапана. Уровень лактатдегидрогеназы, хотя и неспецифично, но коррелирует с тяжестью гемолиза. Диа-

гноз гемолитической анемии требует выявления парапротезного тока крови с помощью ТТ-ЭхоКГ, а если она не информативна, выполняется ЧП-ЭхоКГ. Повторная операция рекомендуется, если парапротезная фистула связана с эндокардитом или ведёт к гемолизу, требующему повторных переливаний крови или приводит к тяжелой симптоматике (см. таблицу в Разделе 11.2.3. для лечения протезной дисфункции). Медикаментозная терапия, включая добавление железа, бета-блокаторы и эритропоэтин, показана пациентам с тяжелой гемолитической анемией при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству. Транскатетерное закрытие парапротезной фистулы возможно, но этот опыт ограничен, и в настоящее время нет убедительных доказательств, свидетельствующих о длительной эффективности этой процедуры [204].

11.2.6. Лечение дисфункции биологического протеза

ЭхоКГ, включающая измерение транспротезных градиентов, должна выполняться первый раз в течение 30 дней (предпочтительно через ~30 дней) после транскатетерной или хирургической имплантации клапана (т.н. базовое изображение), затем через 1 год после имплантации и далее ежегодно [168]. Критерии нарушения структуры клапана и дисфункции биопротеза были недавно стандартизированы и опубликованы [168].

Показания к повторному вмешательству подробно описаны в таблице по лечению дисфункции протеза (Раздел 11.2.3).

Чрескожных баллонных вмешательств следует избегать при лечении стенозов левосторонних биопротезов.

Транскатетерная имплантация “клапан-в-клапан” теперь может быть вариантом лечения структурно измененных биопротезов у пациентов с высоким хирургическим риском осложнений. Имеющийся опыт, в основном, относится к биологическим протезам аортального клапана, и остается ограниченным для митральных и, тем более, для трикуспидальных протезов [205, 206]. Процедуры “клапан-в-клапан” и “клапан-в-кольцо” могут быть разумной альтернативой для пациентов высокого хирургического риска, но важно, чтобы мультидисциплинарная Клапанная Группа обсуждала каждого пациента и принимала оптимальное индивидуальное решение.

11.2.7. Сердечная недостаточность

Обследование при развитии СН после клапанных операций должно быть направлено на выявление протезной дисфункции или пациент-протезного несоответствия, нарушения заживления, дисфункции ЛЖ или прогрессированию другой клапанной патологии. Следует также учитывать неклапанные причины, такие как ИБС, гипертония



Рис. 11. Лечение тяжёлого аортального стеноза и дополнительные внесердечные хирургические вмешательства с учётом особенностей пациента и типа вмешательства.

Примечание: ^а — деление на три группы в зависимости от риска кардиальных осложнений (30-дневная летальность и инфаркт миокарда) для внесердечных хирургических вмешательств (высокий риск >5%, средний риск 1-5%, низкий риск <1%) [196]. ^б — Внесердечное хирургическое вмешательство проводится только в случае крайней необходимости. При выборе между чрескожной аортальной вальвулопластикой и ТАВИ следует учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Сокращения: АоС — стеноз аортального клапана, ПрАоК — протезирование аортального клапана, БАВ — баллонная аортальная вальвулопластика, ТАВИ — транскатетерная имплантация аортального клапана.

или устойчивая аритмия. Лечение пациентов с СН должно проводиться в соответствии с рекомендациями [113].

Ключевые положения

- При выборе между механическим и биологическим протезом не следует переоценивать роль возраста, и нужно учитывать пожелания информированного пациента.
- Пациенты с механическим протезом нуждаются в пожизненной терапии АВК с целевым МНО в соответствии с типом протеза и особенностями пациента.
- Низкодозовый аспирин следует добавлять к АВК только у отдельных пациентов с механическими протезами, имеющих атеросклероз или рецидивирующую эмболию.
- Риск тромбэмболии и кровотечения выше в послеоперационном периоде и требует повышенного внимания к мониторингу антикоагулянтной терапии.
- Антикоагулянтная терапия при внекардиальных хирургических вмешательствах должна быть адаптирована к типу операции. Малые хирургические вмешательства обычно не требуют прерывания антикоагуляции.

Пробелы в доказательной базе

- Безопасность и эффективность очень низкого целевого МНО (медиана <2,5) у пациентов с механическим протезом в аортальной позиции требуют дальнейших исследований
- Безопасность и эффективность НОАК у пациентов с механическими протезами требуют дальнейших исследований.
- Безопасность и эффективность низкодозового аспирина, связанного с постоянным целевым МНО у пациентов с механическими протезами требуют дальнейшей оценки в зависимости от наличия или отсутствия атеросклероза.
- Оптимальная ранняя антитромботическая терапия после хирургической и транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана должна быть лучше определена.
- Необходимы данные о долгосрочных результатах транскатетерных процедур “клапан-в-клапан” и “клапан-в-кольцо”.

12. Ведение больных при экстракардиальных хирургических вмешательствах

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность повышаются у пациентов с КБС, нуждающихся

во внесердечных хирургических вмешательствах. Симптомный тяжелый аортальный или митральный стеноз может потребовать протезирования клапана или чрескожного вмешательства перед внесердечной хирургией. Существуют подробные рекомендации по этому поводу [196]. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

12.1. Предоперационное обследование

ЭхоКГ должна выполняться у любого пациента с КБС. Определение функционального резерва является основным шагом в предоперационной оценке риска, измеряемой либо по результатам нагрузочных тестов, либо по обычной бытовой активности. Решение о лечении принимается после мультидисциплинарного обсуждения с участием кардиологов, хирургов и анестезиологов.

12.2. Варианты поражения клапанов

12.2.1. Аортальный стеноз

У пациентов с тяжелым аортальным стенозом неотложная внесердечная хирургия должна проводиться при тщательном мониторинге гемодинамики.

Ведение пациента зависит от внесердечного хирургического лечения, симптоматики пациента и типа операции [196, 207, 208].

У симптомных пациентов перед внесердечной хирургией следует рассмотреть протезирование аортального клапана. У пациентов с высоким хирургическим риском альтернативой может быть TAVI. У бессимптомных пациентов специфическая внесердечная хирургия может быть безопасно выполнена, хотя и с риском ухудшения СН [207, 208]. Если внесердечная хирургия предполагает большие колебания объема циркулирующей крови, следует вначале рассмотреть замену аортального клапана (рис. 11).

12.2.2. Митральный стеноз

Внесердечная хирургия может безопасно выполняться у пациентов с нетяжелым митральным стенозом (площадь клапана $>1,5 \text{ см}^2$) и у бессимптомных пациентов со значительным митральным стенозом и систолическим давлением в легочной артерии $<50 \text{ мм рт.ст.}$

У симптомных пациентов или у пациентов с систолическим давлением в легочной артерии $>50 \text{ мм рт.ст.}$ должна быть предпринята коррекция митрального стеноза, по возможности — путём ЧМК, перед внесердечной хирургией, если это пациенты высокого риска.

12.2.3. Недостаточность митрального и аортального клапанов

Внесердечная хирургия может быть безопасно проведена у бессимптомных пациентов с тяжелой

митральной или аортальной недостаточностью и сохранной функцией ЛЖ. При наличии симптомов или дисфункции ЛЖ следует рассматривать клапанную хирургию перед внесердечным вмешательством, но это редко бывает необходимо. Если дисфункция ЛЖ тяжелая (ФВ $<30\%$), внесердечные вмешательства выполняются только в случае крайней необходимости после оптимизации медикаментозного лечения СН.

12.3. Периоперативное ведение

Необходим контроль сердечного ритма (особенно при митральном стенозе) и объема циркулирующей крови (особенно при аортальном стенозе). Можно рассматривать мониторинг при помощи ЧП-ЭхоКГ.

Ключевые положения

- У симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом необходимо обсудить протезирование аортального клапана или TAVI перед внесердечной хирургией.
- У пациентов с тяжелым митральным стенозом и клиническими симптомами или давлением в легочной артерии $>50 \text{ мм рт.ст.}$, по возможности, следует выполнить ЧМК до проведения внесердечной хирургии.

13. Ведение беременных

Подробные рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности доступны в специальном документе [209].

Решение о лечении беременных должно приниматься после мультидисциплинарного обсуждения с участием кардиологов, акушеров и анестезиологов [209]. Выраженность КБС следует оценивать до беременности и лечить, если необходимо. Беременность не рекомендуется при тяжелом митральном стенозе, тяжелом симптомном аортальном стенозе и диаметре аорты $>45 \text{ мм}$ при синдроме Марфана или более $27,5 \text{ мм/м}^2$ при синдроме Тернера.

Кесарево сечение рекомендуется пациенткам с тяжелым митральным или аортальным стенозом, диаметром восходящей аорты $>45 \text{ мм}$ или тяжелой легочной гипертензией, а также женщинами на пероральных антикоагулянтах при преждевременных родах. Информацию по текущей главе и подробное обсуждение этой части рекомендаций можно найти в ESC CardioMed.

13.1. Имеющиеся клапанные заболевания

Умеренный или тяжелый митральный стеноз с площадью клапана $<1,5 \text{ см}^2$ у беременных женщин обычно плохо переносится. У пациенток с выраженной симптоматикой (класс III-IV по NYHA) и/или с систолическим давлением в легочной артерии $>50 \text{ мм рт.ст.}$ несмотря на оптимальную терапию сле-

дует рассмотреть ЧМК. Эту процедуру следует выполнять после 20-й недели беременности в экспертных центрах [209].

Осложнения тяжелого стеноза аорты развиваются, главным образом, у пациенток, которые до беременности были симптомными или имели сниженную функцию ЛЖ. Перед беременностью рекомендуется провести нагрузочные пробы у пациенток с АС.

Хроническая митральная и аортальная недостаточность даже тяжёлой степени хорошо переносятся при условии сохранной систолической функции ЛЖ.

Хирургия с использованием аппарата искусственного кровообращения сопровождается 15-30% смертностью плода [210] и должна быть ограничена редкими жизнеугрожающими ситуациями.

13.2. Клапанные протезы

Материнская смертность оценивается в 1-4%, а серьезные осложнения развиваются у 40% женщин с механическими клапанными протезами [211].

Терапевтическая антикоагуляция чрезвычайно важна, чтобы избежать осложнений. У пациенток, получающих ≤ 5 мг варфарина, предпочтение отда-

ется оральным антикоагулянтам на протяжении всей беременности, с заменой на НФГ перед родами. Пациенток, нуждающихся в более высоких дозировках варфарина, переводят на НМГ в течение первого триместра со строгим контролем анти-Ха (терапевтический диапазон 0,8-1,2 МЕ/мл), с последующим возвращением на пероральные антикоагулянты [209].

Ключевые положения

- Беременность не рекомендуется женщинам с тяжелым митральным стенозом и тяжелым симптомным аортальным стенозом.

- Беременность у женщин с механическим клапанным протезом, особенно в митральной позиции, связана с высоким риском осложнений у матери и плода. У этих пациенток терапевтическая антикоагуляция во время беременности имеет первостепенное значение.

Пробелы доказательной базы

- Оптимальное антитромботическое ведение беременных с механическими клапанами сердца нуждается в лучших рекомендациях.

14. Основные идеи Рекомендаций: что делать и чего не делать?

Что делать и чего не делать, согласно данным Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Лечение ИБС у пациентов с КБС (адаптировано из Windecker, et al.) [16]		
Коронароангиография рекомендуется пациентам перед хирургическим вмешательством на клапанах у пациентов с тяжёлой КБС и любым из следующих признаков: • сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; • предполагаемая ишемия миокарда; • систолическая дисфункция ЛЖ; • у мужчин старше 40 лет и женщин в постменопаузе; • один или более факторов сердечно-сосудистого риска.	I	C
Коронароангиография рекомендуется при обследовании пациентов с умеренной и тяжёлой вторичной митральной недостаточностью.	I	C
АКШ рекомендуется пациентам с первичными показаниями к хирургическому вмешательству на аортальном/митральном клапанах и стенозом коронарных артерий >70%.	I	C
Лечение фибрилляции предсердий у пациентов с КБС		
Применение НОАК не рекомендуется у пациентов с фибрилляцией предсердий и митральным стенозом от умеренного до тяжёлого.	III	C
НОАК противопоказаны у пациентов с механическими протезами клапанов [45].	III	B
Показания к хирургическому вмешательству		
(А) Тяжёлая аортальная недостаточность		
Хирургическое вмешательство показано симптомным пациентам [57, 58, 66, 67].	I	B
Хирургическое вмешательство показано асимптомным пациентам с фракцией выброса в покое <50% [57, 58].	I	B
Хирургическое вмешательство показано пациентам, которым выполняется АКШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане [57, 58, 67, 68].	I	C
Рекомендуется обсуждение Клапанной Группой избранных пациентов, у которых пластика аортального клапана может быть выполнена альтернативой протезированию.	I	C
(В) Заболевания корня аорты (независимо от тяжести аортальной недостаточности)		
Реконструкция аортального клапана с использованием реимплантации или ремоделирование с использованием аортальной аннулопластики рекомендуется молодым пациентам с дилатацией корня аорты и трехстворчатым аортальным клапаном, если выполняется опытным хирургом.	I	C
Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с синдромом Марфана с расширением корня аорты диаметром ≥ 50 мм.	I	C
Показания к вмешательствам при стенозе аортального клапана и рекомендации по выбору типа вмешательства		
Вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным аортальным стенозом (средний градиент ≥ 40 мм рт.ст. или пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с) [91-93].	I	B

Вмешательство показано у симптомных пациентов с тяжёлым низкотоковым, низкоградиентным (<40 мм рт.ст.) аортальным стенозом со сниженной фракцией выброса и доказанным сократительным резервом, кроме случаев псевдотяжёлого аортального стеноза.	I	C
Вмешательство не должны выполняться пациентам с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, когда вмешательство вряд ли улучшит качество жизни или выживаемость.	III	C
Вмешательства на аортальном клапане должны выполняться только в центрах с наличием отделений кардиологии и кардиохирургии и с организованным взаимодействием между ними, включая Клапанную Группу (Центры Клапанной Хирургии).	I	C
Выбор типа вмешательства должен основываться на тщательной индивидуальной оценке технических возможностей и оценке рисков и преимуществ каждого типа вмешательства (аспекты, подлежащие рассмотрению, перечислены в таблице 7). Кроме того, следует принимать во внимание опыт конкретного центра и результатов по каждому типу вмешательства.	I	C
ХПАК рекомендуется пациентам с низким хирургическим риском (согласно STS или EuroSCORE II <4% или логистическим EuroSCORE I <10% и отсутствием других факторов риска, не включенных в эти оценки, такие как дряхлость, хрупкая аорта, перенесённое облучение грудной клетки) [93].	I	B
TAVI рекомендуется пациентам, которые не подлежат ХПАК, согласно оценке Клапанной Группы [91, 94].	I	B
У пациентов, имеющих высокий хирургический риск (согласно STS или EuroSCORE II ≥4% или логистическим EuroSCORE I ≥10% или другими факторами риска, не включенных в эти оценки, такие как дряхлость, хрупкая аорта, перенесённое облучение грудной клетки), выбор между ХПАК и TAVI должен осуществляться Клапанной I Группой (Центром Клапанной Хирургии) в соответствии с особенностями конкретного пациента (см. табл. 7), с преимуществом TAVI у пожилых пациентов с удобным трансформальным доступом [91, 94-102].	I	B
ХПАК рекомендуется асимптомным пациентам с тяжёлым стенозом аортального клапана и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), не имеющей другой причины.	I	C
ХПАК рекомендуется асимптомным пациентам с тяжёлым стенозом аортального клапана и аномальными результатами нагрузочных тестов, демонстрирующих клиническую симптоматику, явно связанную с аортальным стенозом.	I	C
ХПАК рекомендуется пациентам с тяжёлым стенозом аортального клапана, которым выполняется АКШ, или хирургическое вмешательство на аорте или другом клапане.	I	C
Показания к вмешательству на митральном клапане при тяжёлой первичной митральной недостаточности		
Пластика митрального клапана является предпочтительной, когда ожидаются долгосрочные результаты.	I	C
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с ФВ ЛЖ >30% [121, 131, 132].	I	B
Хирургическое лечение показано асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ≥45 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%) [122, 131].	I	B
Показания к вмешательству на митральном клапане при хронической вторичной митральной недостаточности		
Хирургическое вмешательство показано пациентам с тяжёлой вторичной митральной недостаточностью, которым выполняется АКШ и ФВ ЛЖ >30%.	I	C
Показания к ЧМК и хирургическому вмешательству на митральном клапане при клинически значимом (умеренном и тяжёлом) митральном стенозе (площадь клапана <1,5 см²)		
ЧМК показана симптомным пациентам без противопоказаний к ЧМК [144, 146, 148].	I	B
ЧМК показана всем симптомным пациентам, которым противопоказано хирургическое лечение или с высоким хирургическим риском.	I	C
Хирургическое лечение митрального клапана показано симптомным пациентам, которые не подходят для ЧМК.	I	C
Показания к хирургическому вмешательству на трикуспидальном клапане		
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с тяжёлым стенозом трикуспидального клапана.	I	C
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжёлым стенозом трикуспидального клапана, которым выполняется хирургическое лечение клапанов левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение показано пациентам с тяжёлой первичной трикуспидальной недостаточностью, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение показано симптомным пациентам с тяжёлой первичной трикуспидальной изолированной недостаточностью без выраженной дисфункции ПЖ.	I	C
Хирургическое лечение показано пациентам с умеренной первичной трикуспидальной недостаточностью, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	C
Выбор типа протеза при аортальном/митральном протезировании — в пользу механического протеза, решение принимается с учетом следующих факторов		
Механический протез рекомендуется по желанию информированного пациента и, если нет противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии.	I	C
Механический протез рекомендуется пациентам, имеющим риск ускоренной деградации биопротеза.	I	C
Выбор типа протеза при аортальном/митральном протезировании — в пользу биологического протеза, решение принимается с учетом следующих факторов		
Биологический протез рекомендуется по желанию информированного пациента.	I	C
Биологический протез рекомендуется, когда эффективная антикоагулянтная терапия маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия).	I	C
Биопротез рекомендуется при повторной операции по поводу тромбоза механического клапана, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию.	I	C

Показания к антитромботической терапии у пациентов с механическими и биологическими клапанными протезами		
Механические протезы		
Пероральная антикоагуляция с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам [179, 180].	I	B
В случае, если лечение АВК требует перерыва, на время переходного периода рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или НМГ.	I	C
Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения [181].	I	B
Применение НОАК противопоказано [45].	III	B
Биологические протезы		
Пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с биопротезами, имплантированными хирургически или транскатетерно, и которые имеют другие показания к антикоагулянтной терапии.	I	C
Лечение дисфункции клапанных протезов		
Рекомендуется экстренная или срочная замена клапана в случае обструктивного тромбоза у критически тяжелых больных без серьезной сопутствующей патологии.	I	C
При тромбозе биопротеза перед рассмотрением повторного вмешательства рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ.	I	C
Повторная операция рекомендуется, если парапротезный ток крови связан с эндокардитом, или вызывает гемолиз, требующий повторных переливаний крови или приводит к выраженной клинической симптоматике.	I	C
Повторная операция рекомендуется симптомным пациентам со значительным ростом транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточности.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

15. Что нового в Рекомендациях 2017 года?

Что нового в Руководстве 2017 по Клапанной Болезни Сердца?

Изменения в рекомендациях	
2012	2017
Показания к вмешательству при симптомном аортальном стенозе	
IIb C Вмешательство может рассматриваться у симптомных пациентов с низко-поточным, низко-градиентным стенозом аортального клапана и сниженной фракцией выброса без сократительного резерва.	IIa C Вмешательство должно рассматриваться у симптомных пациентов с низко-поточным, низко-градиентным стенозом аортального клапана и сниженной фракцией выброса без сократительного резерва, особенно если кальциевый индекс на КТ подтверждает тяжелый аортальный стеноз.
Выбор типа вмешательства при симптомном аортальном стенозе	
Рекомендации к использованию TAVI (Таблица "Противопоказания к TAVI" и Таблица "Рекомендации к использованию TAVI")	Заменены на рекомендации по выбору типа вмешательства. См. Раздел b в Таблице "Показания к вмешательству при аортальном стенозе и рекомендации по выбору типа вмешательства" (Раздел 5.2) и Таблица 7 "Аспекты для рассмотрения Клапанной Группой при принятии решения между ХПАК и TAVI у пациентов высокого хирургического риска"
Показания к хирургическому вмешательству при асимптомном аортальном стенозе	
IIb C Значимо повышенный уровень BNP.	IIa C Значимо повышенный уровень BNP (> трехкратного увеличения от порогового значения для данного возраста и пола), подтвержденные другими методами и не имеющая других объяснений.
IIb C Повышение среднего градиента давления при нагрузке >20 мм рт.ст.	Исключено из рекомендаций
IIb C Выраженная гипертрофия ЛЖ в отсутствие артериальной гипертензии.	Исключено из рекомендаций
Показания к вмешательству при асимптомной тяжелой митральной недостаточности	
IIb C Хирургическое вмешательство может рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ, высокой вероятностью долгосрочной пластики, низким хирургическим риском и • дилатацией левого предсердия (индекс объема ≥ 60 мл/м ² ППТ) на синусовом ритме.	IIa C (с изменениями!) Хирургическое вмешательство должно рассматриваться у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >60%) и КСР ЛЖ 40-44 мм, когда вероятны долгосрочные результаты пластики, низкий хирургический риск, пластика выполняется в Центрах Клапанной Хирургии, и если есть следующие находки: наличие выраженной дилатации левого предсердия (индекс объема ≥ 60 мл/м ² ППТ) на синусовом ритме.
Легочная гипертензия при нагрузке (СД ЛА >60 мм рт.ст. при нагрузке).	Исключено из рекомендаций
Показания к вмешательству на митральном клапане при вторичной митральной недостаточности	
IIa C Хирургическое вмешательство должно рассматриваться у пациентов с умеренной вторичной митральной недостаточностью при выполнении АКШ.	Исключено из рекомендаций

IIb C Когда реваскуляризация не показана, хирургию можно рассматривать у пациентов с тяжёлой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям).	IIb C (с изменениями!) Когда реваскуляризация не показана, хирургическое лечение можно рассматривать у пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и имеют низкий хирургический риск. Когда реваскуляризация не показана, а хирургический риск не является низким, чрескожное вмешательство "край-в-край" может рассматриваться у пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и которые имеют подходящую морфологию клапана по эхокардиографии, избегая бесполезных вмешательств. У пациентов с тяжелой вторичной митральной недостаточностью и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и у которых нет перспектив реваскуляризации, Клапанная Группа может рассмотреть чрескожное вмешательство "край-в-край" или хирургическое лечение после тщательной оценки перспектив искусственного левого желудочка или трансплантации сердца в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Дополнительное положение: Более низкий порог определения тяжёлой МН по сравнению с первичной МН основан на ассоциации с прогнозом. Однако остаётся неясным, зависит ли прогноз независимо от МН или от дисфункции ЛЖ. Для изолированного вмешательства на митральном клапане при вторичной МН порог определения тяжести МН для вмешательства всё ещё требует валидации в клинических исследованиях. До сих пор не было подтверждено улучшение выживаемости при снижении вторичной МН.
Показания к анти тромботической терапии у пациентов, перенесших пластику или протезирование клапанов сердца	
IIa C Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК должно рассматриваться при сопутствующем атеросклерозе.	IIb C Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК можно рассматривать при сопутствующем атеросклерозе.
2017 Новые рекомендации	
Лечение ИБС у пациентов с КБС	
Новые рекомендации IIa C: - КТ-ангиографию следует рассматривать как альтернативу коронарной ангиографии перед операцией на клапанах у пациентов с тяжелой КБС и низкой вероятностью ИБС, или у которых стандартная коронароангиография технически невозможна или связана с высоким риском. - ЧКВ следует рассматривать у пациентов с первичными показаниями к TAVI и стенозом коронарных артерий >70% диаметра в проксимальных сегментах. - ЧКВ следует рассматривать у пациентов с первичными показаниями к транскатетерным вмешательствам на митральном клапане и стенозом коронарных артерий >70% диаметра в проксимальных сегментах.	
Лечение фибрилляции предсердий у пациентов с КБС	
Новые дополнительные рекомендации: См. новую таблицу "Лечение фибрилляции предсердий у пациентов с КБС" Раздел 3.7.2.	
Показания к хирургическому лечению тяжёлой аортальной недостаточности и болезней корня аорты	
Новые рекомендации I C: - Рекомендуется обсуждение Клапанной Группой отдельных пациентов, у которых пластика аортального клапана может быть выполнена как альтернатива протезированию. - Реконструкция аортального клапана с последующей реимплантацией или ремоделирование с аортальной аннулопластикой, рекомендуется молодым пациентам с дилатацией корня аорты и трёхстворчатым аортальным клапаном, если выполняется опытными хирургами.	
Новые рекомендации IIa C: Хирургическое вмешательство рекомендовано у пациентов с заболеванием корня аорты с максимальным диаметром восходящей аорты ≥45 мм у пациентов с мутацией в генах <i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i> (включая синдром Лойеса-Дитца).	
Диагностика тяжёлого стеноза аортального клапана См. новые рекомендации по диагностике тяжёлого стеноза аортального клапана в рисунке 2 и таблице 6.	
Показания к хирургическому лечению при асимптомном стенозе аортального клапана	
Новые рекомендации IIa C Тяжелая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии в покое >60 мм рт.ст., подтвержденное инвазивным измерением), не имеющая других объяснений.	
Показания к вмешательству при асимптомной тяжелой первичной митральной недостаточности	
Новое указание: Если лёгочная гипертензия (СД ЛА >50 мм рт.ст.) является единственным показанием к хирургическому вмешательству, ее уровень должен быть подтверждён инвазивным методом.	

Лечение после клапанных вмешательств Новые рекомендации: После транскатетерной, а также хирургической имплантации биологического клапанного протеза должна выполняться эхокардиография, включающая измерение транспротезных градиентов, первый раз в течение 30 дней (предпочтительно через ~30 дней после операции) после транскатетерной или хирургической имплантации клапана (т. н. базовое изображение), затем через 1 год после имплантации и далее ежегодно [168].
Показания к профилактике тромбозов у пациентов, перенесших реконструкцию или замену клапанов Новые рекомендации:
I B Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения [181].
IIa B - У пациентов с имплантированными коронарными стентами следует рассматривать тройную терапию аспирином (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 мес., независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (т. е. ОКС или стабильная ИБС) [182]. - Тройная терапия, включающая аспирин (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК от 1 до 6 мес. следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском в связи с ОКС или другими анатомическими/процедурными особенностями, которые превышают риск кровотечения [182]. IIa A - Двойную терапию, включающую АВК и клопидогрель (75 мг/сут.), следует рассматривать как альтернативу тройной антиагрегантной терапии в течение 1 мес. у пациентов, у которых риск кровотечения превышает ишемический риск [183, 184]. IIa B - У пациентов, перенесших ЧКВ, через 12 мес. должно быть рассмотрено прекращение антиагрегантной терапии [185]. - У пациентов, нуждающихся в аспирине и/или клопидогреле в дополнение к АВК, дозировка АВК должна тщательно поддерживаться в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени [182, 184]. IIa C - Двойную антиагрегантную терапию следует рассматривать в течение первых 3-6 мес. после TAVI, за которой следует пожизненная антиагрегантная монотерапия у пациентов, не нуждающихся в пероральной антикоагуляции по другим причинам.
IIb C Антиагрегантная монотерапия терапия может быть рассмотрена после TAVI в случае высокого риска кровотечения.
III B Терапия НОАК не показана при механическом клапанном протезе.
Лечение дисфункции клапанного протеза Новые рекомендации:
I C При тромбозе биопротеза перед рассмотрением повторного вмешательства рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ. I C Повторная операция рекомендуется, если парапротезный ток крови связан с эндокардитом, или вызывает гемолиз, требующий повторных переливаний крови или приводит к выраженной клинической симптоматике.
IIb C Транскатетерное закрытие фистулы может рассматриваться при парапротезной фистуле с клинически значимой регургитацией у хирургических пациентов высокого риска (решение Клапанной группы).
IIa C Транскатетерная имплантация "клапан-в-клапан" в аортальной позиции должна рассматриваться Клапанной группой с учётом риска повторной операции, типа и размера протеза.
2017 НОВЫЕ/ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
Новая концепция - Сжатое резюме документа прикреплено к Учебнику ЕОК для более полной информации. - Ключевые моменты и пробелы в доказательствах расположены в конце каждого раздела.
Центры Клапанной Хирургии и Клапанная Группа Новая концепция См. таблицу 5 "Рекомендованные компетенции для Центра Клапанной Хирургии" в Разделе 3.6.

Класс I
 Класс IIa
 Класс IIb
 Класс III

16. Приложения

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК:

Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “2017 ESC/EACTS Руководство по лечению клапанной болезни сердца”:

Армения: Ассоциация Кардиологов Армении, Hovhannes K. Kzhdryan; **Австрия:** Австрийское общество кардиологов, Julia Mascherbauer; **Азербайджан:** Азербайджанское общество кардиологов, Fuad Samadov; **Беларусь:** Белорусское научное общество кардиологов, Vadim Shumavets; **Бельгия:** Бельгийское общество кардиологов, Guy Van Camp; **Босния и Герцеговина:** Ассоциация кардиологов Боснии и Герцеговины, Daniela Lončar; **Хорватия:** Хорватское Сердечное Общество; **Кипр:** Киприотское общество кардиологов, Georgios M. Georgiou; **Чешская Республика:** Чешское общество кардиологов, Katerina Linhartova; **Дания:** Датское общество кардиологов, Nikolaj Ihlemann; **Египет:** Египетское общество кардиологов, Magdy Abdelhamid; **Эстония:** Эстонское общество кардиологов, Teele Pern; **Финляндия:** Финское Сердечное Общество, Anu Turpeinen; **Бывшая Югославская Республика Македония:** Македонское общество кардиологов, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **Франция:** Французское общество кардиологов, Ariel Cohen; **Грузия:** Грузинское общество кардиологов, Zviad Bakhutashvili; **Германия:** Немецкое Сердечное Общество, Hüseyin Ince; **Греция:** Греческое общество кардиологов, Manolis Vavuranakis; **Венгрия:** Венгерское общество кардиологов, András

Temesvári; **Исландия:** Исландское общество кардиологов, Thorarinn Gudnason; **Ирландия:** Ирландское Сердечное Общество, Darren Mylotte; **Израиль:** Израильское Сердечное Общество, Rafael Kuperstein; **Италия:** Итальянская Федерация Кардиологов, Ciro Indolfi; **Казахстан:** Ассоциация Кардиологов Казахстана, Yury Pya; **Косово:** Косовское общество кардиологов, Gani Bajraktari; **Киргизия:** Киргизское общество кардиологов, Alina Kerimkulova; **Латвия:** Латышское общество кардиологов, Ainars Rudzitis; **Литва:** Литовское общество кардиологов, Vaida Mizariene; **Люксембург:** Общество кардиологов Люксембурга, Frédéric Lebrun; **Мальта:** Мальтийское Сердечное Общество, Daniela Cassar Demarco; **Марокко:** Марокканское общество кардиологов, Latifa Oukerraj; **Нидерланды:** Общество кардиологов Нидерландов, Berto J. Bouma; **Норвегия:** Норвежское общество кардиологов, Terje Kristian Steigen; **Польша:** Польское Сердечное Общество, Monika Komar; **Португалия:** Португальское общество кардиологов, Luisa Maria De Moura Branco; **Румыния:** Румынское общество кардиологов, Bogdan A. Popescu; **Российская Федерация:** Российское кардиологическое общество, Vladimir Uspenskiy; **Сан Марино:** Общество кардиологов Сан Марино, Marina Foscoli; **Сербия:** Сербское кардиологическое общество, Ljiljana Jovovic; **Словакия:** Словацкое общество кардиологов, Iveta Simkova; **Словения:** Словенское общество кардиологов, Matjaz Bunc; **Испания:** Испанское общество кардиологов, José Antonio Vázquez de Prada; **Швеция:** Шведское общество кардиологов, Martin Stagmo; **Швейцария:** Швейцарское общество кардиологов, Beat Andreas Kaufmann; **Тунис:** Тунисское общество кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов, Abdallah Mahdhaoui; **Турция:** Турецкое общество кардиологов, Engin Bozkurt; **Украина:** Украинское общество кардиологов, Elena Nesukay; **Великобритания:** Британское сердечно-сосудистое общество, Stephen J. D. Brecker.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР): мы хотели бы поблагодарить профессора А.А. Pieter Kappetein за его рекомендации и вклад в эти руководящие принципы.

17. Список литературы

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 2018. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных

Новая редакция: июль 2018 года.

Авторы/члены Комитета экспертов по разработке Национальных рекомендаций: профессор Стрюк Р.И. (Москва) (Председатель)*, профессор Бунин Ю.А. (Москва), д.м.н. Гурьева В.М. (Москва), к.м.н. Иртюга О.Б.* (Санкт-Петербург), член-корр. РАН, профессор Коков Л.С. (Москва), к.м.н. Коломацкая О.Е. (Ростов-на-Дону), д.м.н. Моисеева О.М. (Санкт-Петербург), профессор Мравян С.Р. (Москва), профессор Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н. Чулков В.С. (Челябинск).

Рецензенты: Академик РАН, профессор Адамян Л.В. (Москва), д.м.н. Барабашкина А.В. (Владимир), профессор Бичан Н.А. (Новокузнецк), профессор Бицадзе В.О. (Москва), д.м.н. Большакова О.О. (Санкт-Петербург), профессор Галевич А.С. (Казань), д.м.н. Зазерская И.Е. (Санкт-Петербург), к.м.н. Золотова Е.А. (Москва), профессор Кастаная А.А. (Ростов-на-Дону), к.м.н. Корниенко А.А. (Ростов-на-Дону), академик РАН, профессор Краснопольский В.И. (Москва), профессор Курцер М.А. (Москва), член-корр. РАН, профессор Кухарчук В.А. (Москва), профессор Ляшко Е.С. (Москва), профессор Макаров О.В. (Москва), член-корр. РАН, профессор Макацария А.Д. (Москва), профессор Манухин И.Б. (Москва), академик РАН, профессор Мартынов А.И. (Москва), профессор Марцевич С.Ю. (Москва), профессор Матюшин Г.В. (Красноярск), профессор Мишина И.Е. (Иваново), Немировский В.Б. (Москва), профессор Никулина С.Ю. (Красноярск), профессор Петрухин В.А. (Москва), профессор Рунихина Н.К. (Москва), профессор Сыркин А.Л. (Москва), профессор Терещенко С.Н. (Москва), профессор Ходжаева З.С. (Москва), академик РАН, профессор Чазова И.Е. (Москва), профессор Якусевич В.В. (Ярославль).

*Авторы, ответственные за переписку: Стрюк Раиса Ивановна — профессор, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: rstryuk@list.ru. Stryuk Raisa Ivanovna, MD, head of the Department of internal diseases, Dean of the medical faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Ministry of Health of the Russian Federation.

Иртюга Ольга Борисовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: olgir@yandex.ru. Irtyuga Olga Borisovna, PhD, leading researcher of the laboratory of cardiomyopathies of Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Health of Russian Federation, Saint-Petersburg. E-mail: olgir@yandex.ru.

Отказ от ответственности: Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» разработаны Комитетом экспертов РКО, секция «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных» основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Комитет экспертов РКО не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в том числе в отношении правильного использования стратегий диагностики и лечения беременных с кардиоваскулярной патологией. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность

медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации РКО не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Конфликт интересов: не заявляется.

© Российское общество кардиологов, 2018. Все права защищены. Заявки на воспроизведение рекомендаций следует направлять по электронной почте: partners@scardio.ru

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):156–200
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-156-200>

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, беременность, артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, приобретенные пороки сердца, протез клапана, легочная гипертензия, кардиомиопатии, нарушения ритма сердца.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY 2018. NATIONAL GUIDELINES

Developed by the Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women.

New revision: July, 2018.

Conflicts of interest: no.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):156–200
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-156-200>

Key words: cardiovascular diseases, pregnancy, hypertension, congenital heart defects, acquired heart defects, valve prosthesis, pulmonary hypertension, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	158
Введение.....	159
1. Адаптационные изменения, происходящие в организме женщины при физиологически протекающей беременности.....	159
2. Классы рекомендаций и уровни доказательности.....	161
3. Артериальная гипертензия.....	162
4. Пороки сердца.....	170
4.1. Врожденные пороки сердца.....	170
4.1.1. Общие принципы ведения беременных с ВПС.....	170
4.1.2. Дефект межжелудочковой перегородки.....	171
4.1.3. Дефект межпредсердной перегородки.....	172
4.1.4. Неполная атриовентрикулярная коммуникация.....	173
4.1.5. Открытый артериальный проток.....	173
4.1.6. Коарктация аорты и синдром Тернера.....	173
4.1.7. Врожденный стеноз устья аорты.....	174
4.1.8. Стеноз устья легочной артерии.....	174
4.1.9. Аномалия Эбштейна.....	175
4.1.10. Транспозиция магистральных сосудов.....	175
4.1.11. Операция Фонтена.....	176
4.1.12. Пороки группы Фалло.....	176
4.1.13. Синдром Эйзенменгера.....	177
4.2. Приобретенные пороки сердца.....	178
4.2.1. Митральный стеноз.....	178
4.2.2. Недостаточность митрального клапана.....	178
4.2.3. Сочетанный митральный порок.....	179
4.2.4. Недостаточность аортального клапана.....	179
5. Операции на сердце с использованием искусственного кровообращения.....	179
6. Ведение беременных с легочной гипертензией.....	180
7. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца.....	182
8. Пропалс митрального клапана.....	186
9. Синдром Марфана.....	186
10. Синдром Элерса-Данлоса.....	187
11. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром.....	187
12. Дилатационная кардиомиопатия.....	188
13. Гипертрофическая кардиомиопатия.....	189
14. Рестриктивная кардиомиопатия.....	189
15. Перипартальная кардиомиопатия.....	190
16. Тактика ведения беременных с нарушениями сердечного ритма и проводимости.....	191
16.1. Экстрасистолия.....	191
16.2. Наджелудочковые тахикардии.....	192
16.2.1. Купирование и профилактическая антиаритмическая терапия отдельных видов НЖТ.....	193
16.2.1.1. Пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия.....	193
16.2.1.2. АВ-реципрокная тахикардия.....	193
16.3. Предсердные тахикардии.....	194
16.4. Фибрилляция предсердий.....	194
16.4.1. Рекомендации по лечению ФП во время беременности.....	195
16.5. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.....	196
17. Тактика ведения беременных с нарушением проводимости сердца.....	197
18. Заключение.....	198
Рекомендуемая литература.....	198

Сокращения и условные обозначения

AB — атриовентрикулярная	ОПРТ — очаговая предсердная реципрокная тахикардия
ABK — атриовентрикулярная коммуникация	ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
AG — артериальная гипертензия	ОЦК — объем циркулирующей крови
АГП — антигипертензивные препараты	ПАВРТ — пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
АГТ — антигипертензивная терапия	ПАВУРТ — пароксизмальная атриовентрикулярная узловатая реципрокная тахикардия
АД — артериальное давление	ПВ — протромбиновое время
АК — антагонисты кальция	ПЖ — правый желудочек
АКС — ассоциированные клинические состояния	ПМК — пролапс митрального клапана
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ПОМ — поражение органов-мишеней
АСТ — аспаратаминотрансфераза	ПП — правое предсердие
АТФ — аденозинтрифосфат	ПКМП — перипаретальная кардиомиопатия
АФС — антифосфолипидный синдром	ППС — приобретенный порок сердца
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ПЭ — презеклампия
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II	РКМП — рестриктивная кардиомиопатия
в/в — внутривенное	РФ — Российская Федерация
в/м — внутримышечное	РЧА — радиочастотная катетерная абляция
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	САД — систолическое артериальное давление
ВПС — врожденный порок сердца	САС — симпатoadренальная система
ВС — внезапная смерть	СД — сахарный диабет
ВСС — внезапная сердечная смерть	СЗРП — синдром задержки роста плода
ГАГ — гестационная артериальная гипертензия	СКВ — системная красная волчанка
ГБ — гипертоническая болезнь	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ГК — гипертонический криз	СМ — синдром Марфана
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	СН — сердечная недостаточность
ДАД — диастолическое артериальное давление	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания (кардиоваскулярные болезни)
ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, коагулопатия потребления, тромбгеморрагический синдром	ССС — сердечно-сосудистая система
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия	СЭ — синдром Эйзенменгера
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки	СЭД — синдром Элерса-Данлоса
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки	ст. — степень
ДПП — дополнительные пути проведения	ТБА — транслюминальная баллонная ангиопластика
ЕОК — Европейское общество кардиологов	ТМС — транспозиция магистральных сосудов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ТП — трепетание предсердий
ЖТ — желудочковая тахикардия	ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ТЭО — тромбоэмболические осложнения
ИБС — ишемическая болезнь сердца	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИК — искусственное кровообращение	УО — ударный объем
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФВ — фракция выброса
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия	ФЖ — фибрилляция желудочков
ИМ — инфаркт миокарда	ФК — функциональный класс
ИМТ — индекс массы тела	ФН — физическая нагрузка
ИФДЭ5 — ингибитор фосфодиэстеразы типа 5	ФП — фибрилляция предсердий
ИЭ — инфекционный эндокардит	ФР — фактор риска
КМП — кардиомиопатия	ХАГ — хроническая артериальная гипертензия
ЛА — легочная артерия	ЧСС — частота сердечных сокращений
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ЭИТ — электроимпульсная терапия
ЛГ — легочная гипертензия	ЭКГ — электрокардиография
ЛЖ — левый желудочек	ЭКС — электрокардиостимулятор
ЛП — левое предсердие	ЭхоКГ — эхокардиография
МЖП — межжелудочковая перегородка	β-АБ — β-адреноблокаторы
МНО — международное нормализованное отношение	HELLP- синдром — гемолиз, повышение содержания печеночных ферментов в плазме крови и тромбоцитопения
МО — минутный объем	РАI — ингибитор активатора плазминогена
МТ — масса тела	РАI-2 — ингибитор активатора плазминогена 2
НЖТ — наджелудочковая тахикардия	ROPAC — Регистр беременных с ССЗ ЕОК
НК — недостаточность кровообращения	ТАFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
НМГ — низкомолекулярный гепарин	WPW — синдром Wolf-Parkinson-White
НФГ — нефракционированный гепарин	
ОАП — открытый артериальный проток	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	

Введение

В структуре экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) составляют ~10% и представлены, наряду с артериальной гипертензией (АГ), врожденными и приобретенными пороками сердца (ВПС и ППС), аритмиями и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диагностика и лечение которых в период беременности представляют определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозного лечения. В основе данного документа лежат отечественные Национальные рекомендации “Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности”, утвержденные Национальным конгрессом кардиологов и Национальным конгрессом терапевтов (2013) [1], клинические рекомендации “Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии (2014) [2], клинические рекомендации “Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия” (2016) [3], рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2011) [4], рекомендации Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE) “Гипертензия во время беременности. Лечение гипертензивных нарушений во время беременности” (2011) [5], рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению клапанной болезни сердца (2017) [6], Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012) [7], рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов (2013) [8], рекомендации Канадского общества акушеров и гинекологов (2014) [9], рекомендации общества акушеров Австралии и Новой Зеландии (2014) [10], рекомендации Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных (2014) [11], рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца (2014) [12], рекомендации ЕОК и Европейского общества пульмонологов по лечению легочной гипертензии (2015) [13] и рекомендации Американской ассоциации сердца по ведению беременности у женщин с пороками сердца (2017) [14].

В обновленных национальных рекомендациях “Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности” рассматриваются основные аспекты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний ССС у женщин репродуктивного возраста, способных осложнять течение гестационного периода и оказывать неблагоприятное влияние на состояние плода и женщины. В данном документе уточнены и пересмотрены с позиций доказательной медицины такие разделы, как ведение

беременных с искусственными клапанами сердца, с АГ, тактика ведения беременности и родов у женщин с нарушениями сердечного ритма и проводимости, кроме того введен новый раздел, касающийся тактики ведения беременных с легочной гипертензией (ЛГ).

Рекомендации предназначены для кардиологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и других специалистов, которые работают с данной категорией пациентов.

1. Адаптационные изменения, происходящие в организме женщины при физиологически протекающей беременности

С наступлением беременности в организме женщины происходят выраженные изменения обмена веществ, гормонального статуса, центральной и периферической гемодинамики. Существенные изменения наблюдаются в белковом, углеводном и липидном обменах. С увеличением сроков беременности наблюдается накопление белковых веществ, необходимых для удовлетворения потребностей растущего плода в аминокислотах. Изменения углеводного обмена характеризуются накоплением гликогена в гепатоцитах, мышечной ткани, матке и плаценте. При физиологической беременности появляются гиперхолестеринемия и дислипидемия. Закономерно наступают изменения в минеральном и водном обменах — задержка солей кальция и фосфора, которые, проникая через плаценту, расходуются на построение костной ткани плода. От матери к плоду переходит железо, используемое для синтеза фетального гемоглобина, а также калий, натрий, магний, медь и другие микроэлементы. Интенсивность потребления железа зависит от достаточного поступления в материнский организм витаминов С, группы В, РР и фолиевой кислоты.

При беременности меняется гормональный статус. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) увеличивается в 2-3 раза и в ней происходит значительная морфологическая перестройка, связанная с увеличением количества и величины клеток, секретирующих некоторые гормоны. Кроме гипоталамо-гипофизарной регуляции, обеспечивающей адаптацию женщины во время беременности, важную роль в этом процессе играет желтое тело беременности, которое секретирует эстрогены и прогестерон. Воздействие эстрогенов коррелирует с уровнем прогестерона. В течение всей беременности содержание прогестерона поддерживается на высоком уровне, снижение его концентрации происходит к концу беременности, когда резко возрастает уровень эстрогенов. С самого начала беременности и до родов возрастает β -адренореактивность и снижается α -адренореактивность, что является необходимым условием для уменьшения сократительной активности миометрия с целью

вынашивания плода. Плотность β -адренорецепторов под действием прогестерона в миометрии возрастает. Сама по себе активация β -адренорецепторов может способствовать стимуляции ряда эффектов: угнетению эритропоэза и иммунитета, а также повышению секреции ренина почками и увеличению тем самым сердечного выброса. Это вносит свой вклад в рост частоты развития анемии, иммунодефицитных состояний, вегето-сосудистой дистонии и АГ во время беременности.

Большая роль в процессах адаптации женщины к новым условиям функционирования системы мать-плацента-плод отводится симпатoadреналовой системе (САС). Под контролем вегетативных центров находится регуляция начала, силы и продолжительности адаптационных механизмов. Нервная система матери играет ведущую роль в восприятии многочисленных импульсов, поступающих от плода. В центральной нервной системе (ЦНС) формируется очаг повышенной возбудимости — гестационная доминанта, вокруг которой создается поле торможения. Клинически это проявляется заторможенностью, преобладанием у женщины интересов, связанных с рождением и здоровьем будущего ребенка, в то время как остальные интересы приобретают второстепенное значение.

В период беременности возрастает синтез тиреоидного гормона и гормонов щитовидной железы, для выработки которых необходимо достаточное количество йода. Функция парашитовидных желез в этот период нередко снижается, что может способствовать нарушению обмена кальция и вызывать судороги икроножных и других мышц.

Система органов дыхания реагирует на беременность увеличением дыхательного объема легких, который к концу гестационного периода возрастает на 30-40%, частота дыхания увеличивается на 10%.

В пищеварительной системе с самого начала гестационного периода развиваются процессы торможения. Все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находятся в состоянии гипотонии, в связи с топографо-анатомическими изменениями органов брюшной полости вследствие увеличения беременной матки и нейрогормональных перемен, характерных для беременности. Существенно меняется функция печени — уменьшаются запасы гликогена из-за интенсивного перехода глюкозы от матери к плоду. Изменяется белково-синтезирующая функция печени за счет расходования белка плодом, что ведет к некоторому снижению его содержания в организме матери.

Значительно интенсивнее начинает функционировать во время гестационного периода система мочеотделения женщины. Почки выводят из организма не только продукты метаболизма матери, но и плода, что сопровождается увеличением филь-

трационной способности почек, при этом канальцевая реабсорбция практически остается на прежнем уровне, что может приводить к задержке жидкости, проявляясь пастозностью тканей, особенно нижних конечностей.

Значительные изменения происходят в деятельности ССС. Они связаны с повышением массы тела (МТ) за счет роста матки и плаценты, увеличивающейся массы плода, усиления обмена веществ, развития физиологической гиперволемии, формирования маточно-плацентарного кровотока. Гестационный период характеризуется физиологическим ростом активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема плазмы и общего объема воды в организме беременной.

Важным фактором адаптации ССС к беременности служит системная вазодилатация, в развитии которой играет роль усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов. Изменение реактивности сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации связано также с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют увеличению чувствительности адренорецепторов к гормонам САС. Наиболее значимым гемодинамическим признаком во время беременности является возрастание ударного объема (УО). В состоянии покоя максимальное его увеличение составляет 30-45% от величины УО до беременности. Рост этого показателя происходит уже в начальные сроки беременности: на 4-8-й нед. беременности он может превышать среднюю величину показателя здоровых небеременных женщин на 15%. Максимальное увеличение УО происходит на 26-32-й нед. На величину УО значительно влияет изменение положения тела беременной.

При беременности развивается физиологическая тахикардия — частота сердечных сокращений (ЧСС) к концу беременности на 15-20 уд./мин превышает ЧСС до беременности. Происходит снижение общепериферического сопротивления сосудов (ОПСС) в среднем на 12-34%, и по мере нарастания УО увеличивается минутный объем сердца (МО), который достигает максимума — 33-50% от исходного уровня, на 26-32-й нед. беременности.

С первых недель беременности и до конца I триместра снижается артериальное давление (АД) — систолическое АД (САД) на 10-15 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) на 5-15 мм рт.ст. Во II триместре АД остается стабильным, в III триместре повышается, достигая к моменту родов уровня АД до беременности, а в ряде случаев, превышая его на 10-15 мм рт.ст. Такая же динамика уровня АД характерна для беременных с АГ.

В период гестации развивается физиологическая гипертрофия миокарда — масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10-31% и после родов быстро

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Таблица 2

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

возвращается к исходному уровню. К периоду родоразрешения при одноплодной беременности работа левого желудочка (ЛЖ) приближается к нормальным условиям, при многоплодной она остается повышенной. Увеличение УО, скорости изгнания крови из сердца и снижение ОПСС — основные признаки гиперкинетического типа кровообращения. При таком типе кровообращения, по мнению исследователей, сердце работает в наименее экономичном режиме, и компенсаторные возможности ССС резко ограничиваются, особенно в условиях патологии.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается уже в I триместре беременности и достигает максимума к 29-36-й нед. В родах изменения ОЦК обычно отсутствуют, но он заметно снижается (на 10-15%) в раннем послеродовом периоде. Однако у женщин, страдающих ССЗ, часто бывают отеки и задержка жидкости в организме и ОЦК может увеличиваться за счет поступления в кровеносное русло большого количества внесосудистой жидкости, что может привести к развитию сердечной недостаточности (СН), вплоть до отека легких. Из-за резкого выключения маточно-плацентарного кровообращения, устранения сдавления нижней полой вены сразу после рождения плода происходит быстрое увеличение ОЦК, которое больное сердце не всегда может компенсировать ростом сердечного выброса [15].

Значительно увеличивается основной обмен и потребление кислорода, которое перед родами превышает исходный уровень на 15-30%. Это связано с ростом метаболических потребностей плода и матери и нагрузки на ССС. Существует прямая

зависимость между степенью увеличения потребления кислорода матерью и МТ плода, а также с различными периодами родовой деятельности. В самом начале родов потребление кислорода увеличивается на 25-30%, во время схваток на 65-100%, во втором периоде на 70-85%, на высоте потуг на 125-155%. При каждом сокращении матки к сердцу поступает ~300 мл крови дополнительно. В раннем послеродовом периоде потребление кислорода остается повышенным на 25% по сравнению с дородовым уровнем. Резкий рост потребления кислорода во время родов и в раннем послеродовом периоде является значимым фактором риска (ФР) для рожениц с заболеванием ССС. В раннем послеродовом периоде работа ЛЖ приближается к величине в конце срока беременности. Благодаря возрастающему притоку крови к сердцу, уменьшению размеров матки, повышению вязкости крови вновь усиливается работа сердца на 3-4 день после родов. Все это может угрожать женщине с ССЗ развитием декомпенсации кровообращения перед родами, в родах и после них.

2. Классы рекомендаций и уровни доказательности

Для оценки клинической значимости и целесообразности всех предлагаемых в данном документе подходов Рабочая группа пользовалась общепринятыми уровнями доказательности (табл. 1) и классами рекомендаций (табл. 2).

При рекомендации применения лекарственных препаратов у беременных использовали классификацию их безопасности для плода, влияние лекарствен-

Таблица 3

Критерии классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США, 2002)

A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода.
B	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились; либо в эксперименте получены нежелательные эффекты, которые не подтверждены в контрольных исследованиях у беременных в I триместре. Нет очевидного риска во II, III триместрах.
C	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не было контролируемых исследований у беременных; либо экспериментальные и клинические исследования не проводились. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам A, B, C.
X	Опасное для плода средство, негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.

ного средства на физиологическое течение беременности, предложенную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) (табл. 3).

3. Артериальная гипертония

АГ — состояние, при котором у беременных регистрируется САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее 15 мин на той же руке. О наличии АГ при самостоятельном измерении АД беременной в домашних условиях или при проведении суточного мониторингирования АД (СМАД) свидетельствует уровень АД $\geq 135/85$ мм рт.ст.

Распространенность

По данным The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2016) АГ регистрируется у 5–10% беременных [16]. В Российской Федерации распространенность АГ у беременных составляет 7–30% [3]. По данным наблюдательного (обсервационного) исследования, проведенного в одном из перинатальных центров крупного города Центральной части России — регистр беременных “БЕРЕГ”, гипертензивные нарушения регистрировались у 14% женщин [17].

На протяжении последнего десятилетия АГ и ассоциированные с ней осложнения занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности с максимальным показателем у женщин в возрасте старше 35 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные состояния при беременности в 2014г занимали 2-е место в структуре материнской смертности и являлись причиной не менее 76 тыс. случаев материнской и 500 тыс. случаев младенческой смертности ежегодно [3].

Наиболее значимыми осложнениями беременности у женщин с АГ являются:

- плацентарная недостаточность;
- синдром задержки роста плода (СЗРП);
- антенатальная гибель плода;

- перинатальная смертность;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- акушерские кровотечения;
- эклампсия;
- HELLP-синдром (гематома или разрыв печени);
- ДВС-синдром;
- острое почечное повреждение;
- отек легких;
- нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);
- кровоизлияние и отслойка сетчатки.

Классификация АГ

Выделяют следующие клинические варианты АГ при беременности:

- АГ, имевшаяся до беременности — хроническая АГ (ХАГ) — гипертоническая болезнь (ГБ) или симптоматическая АГ;
- гестационная артериальная гипертония (ГАГ);
- ХАГ, осложненная преэклампсией (ПЭ);
- ПЭ/эклампсия.

ХАГ — повышение уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., определяемое до наступления беременности или до 20 нед. ее развития. АГ, диагностированная после 20 нед. гестации и не исчезнувшая в течение 12 нед. после родов, также классифицируется как существовавшая ранее АГ, но уже ретроспективно.

В группу ХАГ, помимо ГБ и симптоматической АГ, входят:

- *гипертония “белого халата”* — повышение АД при офисных измерениях (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), и АД $< 140/90$ мм рт.ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД $< 135/85$ мм рт.ст.);
- *маскированная артериальная гипертония* — АД $< 140/90$ мм рт.ст. при офисном измерении и АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст.).

ГАГ — состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 нед. В течение 12 нед. после родов

у пациенток с ГАГ АД возвращается к нормальному уровню. Если спустя 12 нед. после родов АД сохраняется повышенным, то следует думать о ХАГ — ГБ или симптоматической АГ. ГАГ осложняет ~6% беременностей.

ХАГ, осложненная ПЭ, диагностируется в случаях:

- появления у женщин с ХАГ протеинурии в количестве 0,3 г белка и более в суточной моче и/или
- заметного увеличения у женщин с ХАГ ранее имевшейся протеинурии и/или появления признаков полиорганной недостаточности.

ПЭ — системный специфичный для беременности синдром, вызывающий изменения в организме как матери, так и плода, развивающийся после 20-й нед. беременности и характеризующийся повышением АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., протеинурией, в ряде случаев проявлениями полиорганной недостаточности.

Эклампсия — приступ судорог или серия судорожных приступов на фоне ПЭ при отсутствии других причин. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно без предшествующей ПЭ.

Диагностика АГ

Основным методом диагностики АГ является измерение АД. Диагностировать АГ во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных его значений с определенным интервалом.

Необходимо выполнять условия и правила измерения АД:

- АД измеряют в состоянии покоя (через 10 мин после отдыха) 2 раза с интервалом в 1-2 мин; если первые два значения существенно различались, измерения повторяют. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: при окружности плеча менее 33 см — манжета стандартного размера (12/13 см), 33-41 см — манжета 15/33 см, более 41 см — набедренная манжета 18/36 см (несоблюдение данного требования может привести к искажениям результатов исследования на 30%).

• Плечо пациентки должно находиться на уровне IV-V межреберья. Нижний край манжеты должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Момент появления первых звуков соответствует I фазе тона Короткова и показывает САД, ДАД рекомендуют регистрировать в фазу V тона Короткова. У 15% беременных V фазу определить не удастся и в этих случаях уровень ДАД устанавливается по IV фазе, т.е. в момент значительного ослабления тонов.

• АД измеряют на обеих руках; если оно разное, то ориентируются на более высокие его значения.

• У пациенток, страдающих сахарным диабетом (СД), АД необходимо измерять в положении сидя

и лежа для исключения синдрома ортостатической гипотензии.

Известно, что среднесуточные значения АД имеют преимущества перед стандартными (офисными) показателями, т.к. более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и их динамикой на фоне лечения, позволяют предсказать появление протеинурии, риск преждевременных родов и в целом исходы беременности.

Показания к проведению СМАД у беременных:

- АГ;
- гипертония “белого халата”;
- маскированная АГ;
- заболевания почек (гломерулонефрит, хроническая болезнь почек);
- СД 1 и 2 типа;
- тиреотоксикоз;
- тромбофилия, антифосфолипидный синдром (АФС);
- системная красная волчанка (СКВ);
- ожирение;
- ПЭ.

СМАД проводят с помощью прибора для автоматической регистрации АД (приборы чаще осциллометрические) в течение 24 ч.

При СМАД необходимо выполнять следующие условия:

- применять только приборы, валидированные с помощью стандартных протоколов;
- использовать манжеты адекватного размера и сравнивать начальные измерения с показаниями сфигмоманометра (разница не должна превышать пределов ± 5 мм рт.ст.);
- регистрировать АД не реже, чем каждые 30 мин, чтобы зафиксировать адекватное число значений и обеспечить репрезентативность, если какие-либо значения придется исключить из-за артефактов;
- скорость автоматического снижения давления в манжете должна быть < 2 мм рт.ст.;
- пациентка должна вести нормальный образ жизни, но необходимо избегать чрезмерной нагрузки; во время измерения АД рука должна быть вытянута и находиться в спокойном положении;
- параллельно пациентка ведет дневник, в котором отмечает свою активность, продолжительность и качество сна;
- если из-за артефактов исключается $> 30\%$ измеренных значений АД, то следует провести повторное СМАД. Процент адекватных показателей должен быть сопоставим в течение дня и ночи;
- необходимо помнить, что результаты амбулаторного мониторинга АД на несколько мм рт.ст. ниже офисных значений (табл. 4).

Классификация уровня АД по степени повышения у беременных, рекомендованная в настоящее

время во многих странах мира, отличается от града-
ций уровня АД для женщин вне периода беременно-
сти (табл. 5). Данная классификация может использо-
ваться для характеристики степени повышения

уровня АД при любой форме АГ в период беремен-
ности — ХАГ, ГАГ, ПЭ.

Выделение двух степеней АГ — умеренной и тяже-
лой при беременности имеет принципиальное значе-
ние для оценки прогноза, тактики лечения и выбора
метода родовспоможения.

Таблица 4

**Пороговые уровни АД для диагностики АГ
в зависимости от метода определения АД**

Метод определения уровня АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
“Офисное” АД	≥140	≥90
СМАД, 24 часа	≥130	≥80
СМАД, день	≥135	≥85
СМАД, ночь	≥120	≥70
АД дома	≥135	≥85

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

**Классификация степени повышения
уровня АД у беременных**

Категория АД	САД, мм рт.ст.	и	ДАД, мм рт.ст.
Нормальное АД	<140	и	<90
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	≥160	и/или	≥110

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 6

**Критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений
у женщин с ХАГ на этапе прегравидарной подготовки**

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
• Курение • Дислипидемия - ОХС >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или - ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или - ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл) • НТГ — до 11,0 ммоль/л • Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) • АО (ОТ: ≥88 (80) см у женщин) • Семейный анамнез ранних ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	Гипертрофия ЛЖ • ЭКГ: признак Соколова-Лайона >35мм • ЭхоКГ: ИММЛЖ >95 г/м², ЗСЛЖ/МЖП >1,1 см Сосуды • ТКМ >1,3 мм — атеросклеротические бляшки • каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны >10 м/с • плече-лодыжечный индекс <0,9 Почки • низкая СКФ • СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² • МАУ: 30-300 мг/24 ч • альбумин/креатинин в моче 30-300 мг/г
Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
• глюкоза плазмы натощак >7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • глюкоза плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г - глюкозы >11,0 ммоль/л (198 мг/дл) • уровень HbA_{1c} ≥6,5% (48 ммоль/моль)	Цереброваскулярные болезни • ОНМК любой этиологии • транзиторная ишемическая атака Заболевания сердца • ИБС • ИМ • коронарная реваскуляризация • ХСН независимо от ФВ Заболевания почек • ХБП IV-V стадии • протеинурия (>300 мг/24 ч) • ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² Заболевания периферических артерий • атеросклероз аорты или сосудов периферии Тяжелая ретинопатия • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва

Сокращения: АО — абдоминальное ожирение, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, МЖП — межжелудочковая перегородка, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКМ — тканевой комплекс интима-медиа, ХАГ — хроническая артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 7
Классификация ГБ по стадиям

Стадии гипертонической болезни	
I стадия	отсутствие поражения органов-мишеней
II стадия	поражение одного или нескольких органов-мишеней: сердце, сосуды, почки
III стадия	наличие ассоциированных клинических состояний

У пациенток с ХАГ большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит не только от степени повышения уровня АД, но и от наличия сопутствующих ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 6).

Наличие ПОМ и АКС определяют стадию ГБ (табл. 7).

ПЭ — системный специфичный для беременности синдром, вызывающий изменения в организме как матери, так и плода, развивающийся после 20-й нед. беременности и характеризующийся повышением АД, протеинурией, в ряде случаев проявлениями полиорганной недостаточности. ПЭ рассматривают в настоящее время как острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого изменяется баланс между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала, нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови, что приводит к нарушениям микроциркуляции и микроангиопатиям [18].

Считают, что основными патогенетическими механизмами развития ПЭ служит нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту, что приводит к ухудшению плацентарной перфузии и появлению факторов, являющихся причиной широко распространенной эндотелиаль-

ной дисфункции с полиорганными системными появлениями.

Проявления мультиорганной недостаточности/органной дисфункции у матери являются:

- со стороны ЦНС — сильная головная боль, гиперрефлексия, парестезии, фотопсии, слепота, изменение психического статуса, инсульт, эклампсия;
- со стороны ЖКТ — боль в правом подреберье или в эпигастрии, боль в животе, изжога, тошнота, рвота, повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, билирубина;
- со стороны мочевыделительной системы — олигурия, анурия, креатинин >90 мкмоль/л;
- со стороны ССС — снижение сатурации кислорода и клинические признаки гипоксии, отек легких, ишемия или инфаркт миокарда (ИМ);
- со стороны гемостаза и кроветворной системы — повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), ДВС-синдром, снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9 /л, гемолиз;
- со стороны плода — маловодие, нарушение маточно-плацентарного кровотока 2-3 степени, СЗРП, антенатальная гибель плода.

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 50-80%. Вместе с тем в случае резкого нарастания генерализованных отеков следует проявлять настороженность в отношении развития ПЭ, так как это может быть доклиническим или манифестным проявлением тяжелой ПЭ [19].

Выделяют 2 клинические формы ПЭ — умеренную и тяжелую, основные критерии которых представлены в таблице 8 [20].

Таблица 8

Балльные критерии тяжести ПЭ (в модификации Г. М. Савельевой)

Показатель	Умеренно выраженная ПЭ		Тяжелая ПЭ
Баллы	1	2	3
АД, мм рт.ст.	от 130/90 до 150/90	от 150/90 до 160/110	$>160/110$
Протеинурия, г/сут.	от 0,3 до 1	от 1 до 5	>5
Креатинин, мкмоль/л	норма	норма	>90
Олигурия	отсутствует	отсутствует	<500 мл/сут.
Нарушение функции печени	отсутствует	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	норма	$<100 \times 10^3$ /л
Гемолиз	отсутствует	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	отсутствуют	+
Задержка роста плода	нет	отставание в развитии на 1-2 нед.	отставание в развитии на 3 нед. и более
Срок беременности, при котором впервые диагностирована ПЭ	36-40 нед.	30-35 нед.	24-30 нед.

Примечание: индекс степени тяжести 12 баллов и более — ПЭ тяжелой степени.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ПЭ — преэклампсия.

Использование балльной системы оценки степени тяжести ПЭ способствует правильной оценке вклада каждого фактора в диагноз и определяет тактику ведения пациентки.

“Золотым” стандартом для диагностики протеинурии является количественное определение белка в суточной порции мочи (С). Клинически значимой протеинурией во время беременности считают наличие белка 0,3 г/л в суточной пробе (24 ч) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 ч (В-2b); при использовании тест-полоски (белок в моче) — показатель “1+” (В-2a) [21]. Критерием тяжелой ПЭ является протеинурия 5,0 г/л в суточной пробе мочи или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение “3+” по тест-полоске [22].

При наличии симптомов критического состояния (тяжелая АГ, тромбоцитопения, церебральная, почечная, печеночная дисфункция, отек легких) наличие протеинурии необязательно для постановки диагноза “Презклампсия тяжелой степени” [23].

Тактика ведения беременных с ПЭ

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой ПЭ/эклампсии определяется Клиническими рекомендациями (протоколом лечения), утвержденными МЗ РФ [24]. В соответствии с этими рекомендациями ПЭ/эклампсия является показанием для госпитализации в стационар 3 уровня.

Беременные с ПЭ **умеренной степени** должны наблюдаться в условиях отделения патологии беременности в учреждениях 2-3-го уровня совместно акушером-гинекологом и терапевтом (кардиологом), при этом возможно пролонгирование беременности. Досрочное родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и/или плода.

Беременные с ПЭ **тяжелой степени** должны наблюдаться в условиях отделения интенсивной терапии в учреждениях 3-го уровня совместно акушером-гинекологом, анестезиологом-реаниматологом и терапевтом (кардиологом), при необходимости — неврологом.

При ПЭ тяжелой степени решение вопроса о досрочном родоразрешении проводится при стабилизации состояния матери, после проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода при сроке беременности менее 34 нед.

При стабилизации состояния беременной, эффективным ответе на антигипертензивную терапию (АГТ), отсутствии признаков нарушения жизнедеятельности плода при сроке гестации менее 28 нед., производится перерасчет критериев ПЭ. При оценке состояния беременной, данных лабораторного и инструментального обследований, подсчете баллов, соответствующих ПЭ умеренной степени, возможно пролонгирование беременности в интересах плода в условиях отделения патологии беременности при

ежедневном лабораторном и инструментальном мониторингировании соответствующих параметров.

Показаниями к экстренному родоразрешению (минуты) являются:

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты;
- острая гипоксия плода в сроке беременности более 22 нед.

Показания к срочному родоразрешению (часы):

- постоянная головная боль и зрительные проявления;
- постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек;
- эклампсия;
- АГ, не поддающаяся медикаментозной коррекции;
- количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее его снижение.

Медикаментозная терапия ПЭ

1. Профилактика и лечение судорог

На догоспитальном этапе необходимо: оценить тяжесть ПЭ, обеспечить венозный доступ (катетеризация периферической вены), начать введение сульфата магния 25% 16 мл внутривенно (в/в) медленно в течение 10-15 мин, затем 100 мл через шприцевой насос со скоростью 4 мл/ч (1 г/ч в пересчете на сухое вещество), с продолжением введения сульфата магния в условиях отделения интенсивной терапии.

2. АГТ проводится препаратами, рекомендованными к применению у беременных.

Профилактика ПЭ у беременных высокого и умеренного риска

К группе высокого риска развития ПЭ относятся пациентки, имеющие экстрагенитальные заболевания: ХАГ и другие гипертензивные нарушения во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания — СКВ или АФС, СД 1 или 2 типа.

К категории умеренного риска развития ПЭ относится следующая категория женщин: первая беременность, возраст 40 лет или старше, интервал между родами более 10 лет, индекс МТ (ИМТ) 35 кг/м^2 до настоящей беременности, семейный анамнез ПЭ, многоплодная беременность.

Беременным высокого риска развития ПЭ возможно применение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) в дозе 75-162 мг в сут. с 12 нед. беременности, что признано безопасным для матери и плода (отсутствует тератогенный эффект, не увеличивает частоту самопроизвольных аборт). Не было получено доказательств увеличения клинически значимых кровотечений у матери [25-27]. Вместе с тем, при

Таблица 9

Параметры физиологической прибавки в весе в течение беременности

ИМТ до беременности	ИМТ (кг/м ²)	Общая прибавка в весе за период гестации, кг	Средний уровень прибавки в весе во II и III триместрах, кг в нед.
Недостаточная масса тела	<18,5	12,5-18,0	0,51 (0,44-0,58)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	11,5-16,0	0,42 (0,35-0,50)
Избыточная масса тела	25,0-29,9	7,0-11,5	0,28 (0,23-0,33)
Ожирение	>30,0	5,0-9,0	0,22 (0,17-0,27)

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

назначении ацетилсалициловой кислоты необходимо письменное информированное согласие женщины, так как в соответствии с инструкцией по применению препарата в Российской Федерации, его прием противопоказан в I-м и III-м триместрах беременности.

Беременным с низким содержанием кальция в диете (менее 600 мг в день) может быть рекомендован дополнительный прием кальция не менее 1,0 г в день, что уменьшает не только риск развития ПЭ вдвое, но и снижает материнскую заболеваемость и смертность в группах высокого риска [28, 29]. Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России составляет 500–750 мг/сут. Согласно современным нормам, физиологическая потребность беременных в этом микроэлементе составляет не менее 1000 мг кальция в сут., в возрасте моложе 19 лет — 1300 мг/сут. [30].

Планирование беременности пациенткам с ХАГ

Женщины с ХАГ при планировании беременности должны пройти комплексное клиничко-лабораторное обследование с целью:

- оценки функционального состояния органов-мишеней — электрокардиография (ЭКГ), эхо-кардиография (ЭхоКГ), СМАД, исследование сосудов глазного дна, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, при необходимости мониторинг ЭКГ по Холтеру, нагрузочные тесты, анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением глюкозы, липидограммы, электролитов, общего белка, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина;

- определения степени АГ и стадии ГБ;
- коррекции АГТ в случае ее применения;
- оценки прогноза для матери и плода.

На прегравидарном этапе рекомендовано выделять категорию пациенток с “высоким нормальным” АД — САД 130–139 мм рт.ст. и/или ДАД 85–89 мм рт.ст., что является показанием для консультации кардиолога.

Пациенткам с АГ необходимо отменить препараты, противопоказанные при беременности, такие как атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона (спиронолактон), антагонисты рецепторов к минера-

локортикоидам (эплеренон), резерпин, недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) (дилтиазем и фелодипин). Если женщина принимала статины или аспирин, то на этапе прегравидной подготовки или сразу же при наступлении беременности эти препараты необходимо отменить.

Лечение АГ

Целью лечения АГ у беременных является предупреждение осложнений, связанных с повышением АД, сохранение беременности, нормальное развитие плода и своевременное родоразрешение.

Немедикаментозные методы

Меры по немедикаментозному снижению АД следует рекомендовать всем пациенткам, независимо от тяжести АГ и лекарственной терапии:

- Прекращение курения.
- Нормальная сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости.
- Умеренная аэробная физическая нагрузка (ФН), достаточный 8–10-часовой ночной сон, желательно 1–2-часовой дневной сон.

Снижение массы тела в период беременности не рекомендуется в связи с риском рождения детей с низким весом и последующим замедлением их роста.

За период гестации женщинам в зависимости от ИМТ до беременности рекомендованы следующие критерии допустимой физиологической прибавки в весе (табл. 9) [31].

Следует подчеркнуть, что ожирение у матери может быть причиной неблагоприятных исходов как для женщины, так и для плода.

Лекарственная терапия

Общими принципами медикаментозного лечения АГ являются:

- Максимальная эффективность для матери и безопасность для плода.
- Начало лечения с минимальных доз одного препарата.
- Переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте (после увеличения дозы первого препарата) или плохой его переносимости.
- Назначение комбинированной терапии препаратами из разных классов при недостаточном эффекте.

• Использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном/двукратном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациенток лечению.

При умеренной АГ (140-159/90-109 мм рт.ст.) в клинических испытаниях не была доказана польза проводимой АГТ: не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей. Вместе с тем, лечение умеренной АГ предупреждает развитие тяжелой АГ.

Критерии начала АГТ при различных вариантах течения АГ у беременных представлены в таблице 10.

В качестве антигипертензивных препаратов (АГП) при беременности применяют небольшой спектр лекарственных средств, отвечающих критериям безопасности для плода (табл. 11).

Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии в максимальной

Таблица 10

Критерии начала АГТ при различных клинических вариантах АГ у беременных

Клинические варианты АГ	Уровень АД, мм рт.ст.
АГ, имевшаяся до беременности без ПОМ, АКС	≥150/95
АГ, имевшаяся до беременности с ПОМ, АКС	≥140/90
Гестационная АГ	≥140/90
ПЭ	≥140/90

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ПЭ — преэклампсия, ПОМ — поражение органов-мишеней, АКС — ассоциированные клинические состояния.

дозе. Рациональной комбинацией является нифедипин длительного действия + β-адреноблокатор (β-АБ).

Лечение ГАГ (после 20 нед. гестации) проводится в акушерском стационаре 2-3 уровня. При получении хорошего эффекта от лечения (нормализация АД, отсутствие протеинурии, удовлетворительное состояние матери и плода) оно может быть продолжено амбулаторно, при недостаточном эффекте терапии беременная находится в стационаре до родоразрешения.

Таблица 11

АГП, применяемые для планового лечения АГ в период беременности

Препарат	Механизм действия	Начальная доза, мг/сут.	Максимальная доза, мг/сут.	Примечание
Основные препараты для плановой терапии АГ у беременных				
Метилдопа (В)	α-агонист центрального действия	500	3000	Препарат первой линии. Может применяться с I триместра. При заболеваниях почек необходимо уменьшить дозу. Противопоказан при депрессии.
Нифедипин с медленным высвобождением активного вещества (С)	Дигидропиридиновый антагонист кальция	20	60	Может быть использован в качестве препарата первой или/и второй линии. Могут быть симптомы активации симпатико-адреналовой системы — головная боль, покраснение кожи, тахикардия, отеки. Противопоказан при аортальном стенозе.
Метопролола сулцинат (С)	Селективный β-АБ	25	200	Препарат выбора среди β-АБ. Может способствовать уменьшению плацентарного кровотока, в больших дозах повышает риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия. Целесообразно назначать с 12 нед. беременности.
Резервные препараты для плановой терапии АГ у беременных				
Бисопролол (С)	Селективный β-АБ	2,5	10	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться при плохой переносимости лечения метопрололом. Может способствовать уменьшению плацентарного кровотока, в больших дозах повышает риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия. Целесообразно назначать с 12 нед. беременности.
Верапамил (С)	Недигидропиридиновый антагонист кальция	80	480	Применяется как АГП и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности.

Родоразрешение

АГ сама по себе не является показанием к абдоминальному родоразрешению, при удовлетворительном состоянии матери и плода и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению целесообразным является родоразрешение через естественные родовые пути. При ведении родов у этого контингента женщин в день родоразрешения следует продолжать плановую АГП. Во время родов возможно применение как β -АБ, так и антагонистов кальция, а также препаратов центрального действия.

С целью обезболивания следует использовать эпидуральную анестезию, которая обеспечивает не только эффективное обезболивание родов, но и дополнительный гипотензивный эффект. При недостаточной эффективности лечения в периоде изгнания плода рекомендуется исключение потуг.

Лечение АГ в послеродовом периоде

В послеродовом периоде даже у нормотензивных женщин наблюдают тенденцию к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов, что является следствием физиологического увеличения объема жидкости и мобилизации ее в сосудистое русло. У пациенток с АГ сохраняется такая же тенденция. Выбор лекарственного средства в послеродовом периоде во многом определяется кормлением грудью, но, в целом, рекомендуют те же лекарственные средства, которые женщина получала во время беременности и после родов. Следует, однако, подчеркнуть, что диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактоны) могут уменьшать продукцию молока.

Тактика лечения АГ после родов

1. Отказ от медикаментозной терапии при АГ без поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД до 150/95 мм рт.ст. Лактация при этом возможна.

2. Низкодозированная медикаментозная терапия при АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД 150/95-179/109 мм рт.ст., что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.

3. АГТ, в том числе комбинированная с достижением целевого уровня АД у пациентов из группы высокого риска (при АГ с поражением органов мишеней и/или с ассоциированными клиническими состояниями, при уровне АД 180/110 мм рт.ст. и выше, сахарном диабете, метаболическом синдроме). В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

Тактика лечения АГ в период лактации

Рекомендации по ведению пациенток с АГ в течение 12 недель после родов:

1. АД должно быть измерено сразу после родов и контролироваться в течение 3-6 дней после родов.

2. У женщин с послеродовой АГ должна быть исключена ПЭ.

3. АГТ в послеродовом периоде должна быть продолжена, особенно у женщин с ПЭ и при рождении недоношенных детей.

4. В качестве АГП целесообразно использовать нифедипин длительного действия, метилдопу, метопролол, бисопролол.

Рекомендации по ведению пациенток с АГ спустя 12 недель после родов:

1. Женщины с ГБ или стойкой послеродовой АГ должны пройти следующее обследование (если не сделано ранее): общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением натрия, калия, креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов и липидного профиля, ЭКГ.

2. Женщины с тяжелой ПЭ (особенно до 34 нед.) должны быть обследованы с целью исключения ГБ или симптоматической АГ.

3. Консультация терапевта или нефролога у женщин, перенесших ПЭ, при трудноконтролируемой послеродовой АГ, сохранении протеинурии в течение 3-6 мес. после родов, снижении скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) или других признаках заболевания почек (мочевой осадок).

4. Женщинам с избыточным весом или ожирением следует рекомендовать снижение массы тела для уменьшения риска развития осложнений при следующих беременностях и для первичной профилактики ССЗ.

Отдаленный риск развития ССЗ у женщин, имевших АГ во время беременности

Все больше данных свидетельствует о том, что гипертензивные нарушения во время беременности являются фактором риска развития ССЗ в будущем. Пациентки с ПЭ имеют 3-4-кратный риск развития в будущем АГ, 2-кратный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и повышенный риск инсульта по сравнению с женщинами без ПЭ в анамнезе, самый высокий риск отмечался у женщин с ранней ПЭ (роды до 32 нед.), мертворождением или внутриутробной задержкой роста плода [32]. Встречаются немногочисленные исследования, посвященные изучению влияния АГ у беременных на отдаленный прогноз для ребенка. Установлено, что весоростовые показатели новорожденного и степень раннего постнатального роста ребенка могут дать представление о будущих антропометрических параметрах взрослого и предсказать риск развития ожирения, СД 2 типа и ССЗ в последующем [33, 34].

Таблица 12

АГП для лечения ГК

Препарат	Доза	Начало действия	Продолжительность действия	Побочные эффекты	Особые указания
Нитроглицерин (С)	5-15 мг/ч в/в	5-10 мин	15-30 мин, может быть >4 ч	Тахикардия, головная боль, покраснение лица, флебиты.	Препарат выбора при ПЭ, осложненной отеком легких.
Нифедипин (С)	10-30 мг <i>per os</i> , при необходимости в течение 45 мин повторно	5-10 мин	30-45 мин	Тахикардия, головная боль, покраснение лица.	Нельзя принимать сублингвально и совместно с сульфатом магния.
Метилдопа (В)	0,25 мг, максимальная доза 2 г в течение сут.	10-15 мин	4-6 ч	Может вызвать ортостатическую гипотензию, задержку жидкости, брадикардию.	Может маскировать повышение температуры при инфекционных заболеваниях.

Известно, что у женщин с АГ в периоде беременности чаще рождаются дети с низким весом. Данные когортного исследования, проведенного в Великобритании, показали отрицательную корреляцию между весом при рождении и значениями САД у наблюдаемых пациентов в возрасте 36-53 лет [35]. Результаты еще одного исследования, опубликованные в 2003г, свидетельствуют о том, что 12-летние дети, родившиеся от матерей с ПЭ, имеют достоверное повышение уровня АД и концентрации эпинефрина в крови [36]. Результаты большого регистра в Норвегии, включавшего в себя более 400 тыс. пациентов, выявили ассоциацию ПЭ с развитием бронхиальной астмы у ребенка [37].

Соответственно, женщины с различными клиническими вариантами АГ при беременности в послеродовом периоде и в последующие годы должны регулярно контролировать АД и метаболические ФР, им рекомендуется модификация образа жизни для профилактики осложнений при последующих беременностях и снижения риска сердечно-сосудистых исходов в будущем.

Гипертонический криз

Течение АГ может осложниться гипертоническим кризом (ГК). Это быстрый, дополнительный, значительный подъем АД, который может быть спровоцирован ФН и психической нагрузкой, приемом большого количества соли, жидкости, отменой медикаментозного лечения. Повышение АД до $\geq 170/110$ мм рт.ст. требует неотложных госпитализации и медикаментозной терапии.

Тактика ведения пациенток с ГК

Необходима неотложная госпитализация женщины, желательно в отделение интенсивной терапии с целью постоянного мониторинга АД и парентерального введения АГП для быстрого снижения АД (табл. 12).

При лечении ГК в/в введение препаратов безопаснее и предпочтительнее, чем пероральный или внутримышечный (в/м) способы введения, т.к. позволяет предупредить развитие тяжелой гипотензии прекращением инфузии.

АД необходимо снижать на 25% от исходного уровня в течение первых 2-х ч и до нормализации его уровня в последующие 2-6 ч.

4. Пороки сердца**4.1. Врожденные пороки сердца****4.1.1. Общие принципы ведения беременных с ВПС**

ВПС — дефект в структуре сердца и крупных сосудов. Частота ВПС составляет примерно 4-6% и в зависимости от характера ВПС и клинических симптомов заболевания выделяют группы риска. С этой целью члены Рабочей группы ЕОК предложили использовать модифицированную классификацию ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией [4]. Эта классификация интегрирует все известные сердечно-сосудистые ФР, включая основное заболевание сердца и сопутствующие заболевания. Она также включает в себя противопоказания к беременности (табл. 13).

При наличии порока сердца, соответствующего I степени риска (очень низкий), беременные могут наблюдаться у кардиолога 1-2 раза за все время беременности. При II степени риск осложнений оценивается как низкий или умеренно выраженный, а наблюдение кардиологом осуществляется каждый триместр. При III степени риск осложнений оценивается как высокий, а коллегиальное заключение кардиолога и акушера-гинеколога формируется 1 раз в один или два месяца. Такой же тактики придерживаются при IV степени риска осложнений, если женщина не дает согласие на прерывание беременности. В случае наступления беременности материнская смертность может достигать 8-35%, тяжелые осложнения — 50%.

Таблица 13
Модифицированная классификация ВОЗ
материнского риска

Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ I
• Неосложненный, незначительный или умеренно выраженный — стеноз легочной артерии, — ОАП
• Успешно оперированный порок сердца (ДМПП или ДМЖП, ОАП, аномальный дренаж легочных вен)
• Редкие предсердные или желудочковые экстрасистолы
Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ II или III
ВОЗ II (при отсутствии других осложнений)
• Неоперированный ДМПП или ДМЖП
• Корригированная тетрада Фалло
• Большинство аритмий
ВОЗ III (в зависимости от индивидуальных особенностей)
• Умеренно выраженное поражение ЛЖ
• Гипертрофическая кардиомиопатия
• Заболевания клапанного аппарата, не соответствующее ВОЗ I или IV
• Синдром Марфана без дилатации аорты
• Диаметр аорты менее 45 мм в сочетании с двустворчатым клапаном аорты
• Оперированная коарктация аорты
ВОЗ III
• Механический искусственный клапан
• Системный правый желудочек
• Операция Фонтена
• Неоперированные пороки сердца с цианозом
• Другие сложные врожденные пороки сердца
• Дилатация аорты 40-45 мм при синдроме Марфана
• Дилатация аорты 45-50 мм при двустворчатом клапане аорты
Состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ IV (беременность противопоказана)
• Все случаи легочной артериальной гипертензии
• Выраженная дисфункция системного желудочка (ФВ менее 30%, ФК СН III-IV)
• Предшествующая перипартальная кардиомиопатия с резидуальным поражением левого желудочка
• Выраженный митральный стеноз, выраженный стеноз устья аорты с субъективными симптомами
• Синдром Марфана с дилатацией аорты более 45 мм
• Дилатация аорты более 50 мм при двустворчатом клапане аорты
• Выраженная коарктация аорты

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛЖ — левый желудочек, ОАП — открытый артериальный проток, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Даже само прерывание беременности сопряжено с высоким риском из-за вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда в результате анестезии.

При «синих» ВПС суммарная материнская смертность составляет ~2%, риск осложнений (инфекционный эндокардит (ИЭ), аритмии и застойная СН)

~30%. Прогноз для плода у матерей с такими ВПС неблагоприятный: риск самопроизвольного выкидыша — 50%, преждевременных родов — 30-50%. Дети, как правило, рождаются с низким весом вследствие хронической фетоплацентарной недостаточности и материнской гипоксемии.

Большую роль в благоприятном исходе беременности для матери и ребенка играет адекватная прегравидарная подготовка женщин с ВПС, которая включает следующие мероприятия:

- Вальвулопластика (баллонная или операционная инструментальная). В случае имплантации искусственного клапана выбор протеза определяется, исходя из планируемой беременности.

- Терапевтическое или хирургическое лечение аритмий в соответствии с соотношением риск/польза, как в отношении матери, так и плода.

- Лечение сопутствующих заболеваний — АГ, СД, хроническая болезнь почек и др.

- Избегать приема тератогенных препаратов, таким образом, при наступлении беременности прием ряда препаратов должен быть прекращен.

- Обсуждение антикоагулянтной терапии у беременных с механическим протезом клапана сердца. Пациентки, принимающие варфарин, должны быть осведомлены о его потенциально тератогенном эффекте и риске интракраниальных кровоизлияний у плода, особенно в случае его приема в дозе, превышающей 5 мг в сут.

- Лечение у стоматолога предпочтительно проводить до наступления беременности.

- Определение времени беременности. Пациентки с системным правым желудочком (ПЖ) или единственным желудочком сердца лучше переносят беременность до достижения 20-25-летнего возраста, чем после 30 лет.

Основные положения прегравидарной подготовки женщин с ВПС представлены в таблице 14.

4.1.2. Дефект межжелудочковой перегородки

Принципиальное значение имеет выделение низкого и высокого ДМЖП.

Низкий ДМЖП располагается в мышечной части межжелудочковой перегородки (МЖП) (болезнь Толочинова-Роже), сброс крови слева направо при таком пороке незначительный, гемодинамические нарушения практически отсутствуют, и этот порок имеет благоприятное течение. При болезни Толочинова-Роже (множественные ДМЖП) вынашивание беременности и роды не противопоказаны.

Наблюдение. Обычно достаточно 2-х кратного наблюдения за время беременности. Роды ведут через естественные родовые пути.

Высокий ДМЖП характеризуется значительным сбросом крови слева направо, что приводит к переполнению сначала ПЖ, системы легочной артерии

Таблица 14

Рекомендации по прегравидарной подготовке женщин с ВПС

Мероприятия	Класс
У пациенток с выраженным стенозом устья ЛА (градиент давления выше 64 мм рт.ст.) рекомендуется предгравидарная коррекция порока (баллонная вальвулопластика).	I B
Индивидуальный план наблюдения пациенток кардиологом; от одного до двух раз в мес.	I C
Хирургическое лечение показано у пациенток с аномалией Эбштейна, цианозом и/или СН. В противном случае — беременность противопоказана.	I C
У пациенток с существенной дилатацией ПЖ, вызванного выраженной регургитацией на клапане ЛА, рекомендуется проведение в предгравидарном периоде протезирования клапана ЛА биопротезом.	IIa C
У женщин с двустворчатым аортальным клапаном, планирующих беременность, рекомендуется обследование восходящей аорты и хирургическое лечение при её диаметре более 50 мм.	IIa C
У пациенток после проведения операции Фонтена рекомендуется предусмотреть возможность антикоагулянтной терапии.	IIa C
При подозрении на тромбоэмболический генез ЛГ рекомендуется предусмотреть возможность антикоагулянтной терапии.	IIa C
У пациенток с первичной ЛГ рекомендуется предусмотреть продолжение медикаментозной терапии с учётом тератогенного действия препаратов.	IIa C
У пациенток с высокой ЛГ беременность противопоказана.	III C
При сатурации кислорода в крови менее 85% беременность противопоказана.	III C
Беременность противопоказана при транспозиции магистральных сосудов и умеренным поражением функции ПЖ и/или выраженной недостаточностью трёхстворчатого клапана.	III C
Беременность противопоказана после операции Фонтена со снижением сократительной функции миокарда и умеренной или выраженной атриовентрикулярной регургитацией, с цианозом или протеиновой энтеропатией.	III C

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

(ЛА), а затем левого предсердия (ЛП) и ЛЖ. Перегрузка объемом сопровождается увеличением правых и левых отделов сердца. Возникает рефлекторный спазм артериол системы ЛА (рефлекс Китаева), направленный на предотвращение выраженной легочной гиперволемии и отека легких, при этом повышается давление в ЛА и ПЖ. Когда давление в ПЖ сравняется с давлением в ЛЖ, возникает переменный сброс, а при превышении давления в ПЖ возникает сброс справа налево, появляется цианоз, усиливается одышка — развивается синдром Эйзенменгера (СЭ). Такие больные, как правило, иноперабельны и инкурабельны. Диагностика этого порока до развития СЭ не представляет больших трудностей и обычно ДМЖП определяют в раннем детстве.

При высоком ДМЖП тактика зависит от степени ЛГ и стадии СН. При незначительной и умеренной ЛГ и СН I ст. (I функционального класса (ФК) по NYHA) беременность не противопоказана, роды проводят через естественные родовые пути (с исключением потуг). При высокой ЛГ, а также при наличии симптомов недостаточности кровообращения (НК), соответствующих III-IV ФК (NYHA) пролонгирование беременности противопоказано. В случае пролонгирования беременности практически на весь гестационный период рекомендуется стационарное лечение, показано абдоминальное родоразрешение (если нет сопутствующей ЛГ). После родов необходимо учитывать возможность парадоксальной системной эмболии.

4.1.3. Дефект межпредсердной перегородки

ДМПП — распространенный ВПС, частота которого по клиническим данным составляет 5-15%, по патологоанатомическим — 3,7-10%. Различают первичный ДМПП, который встречается достаточно редко (5%), и вторичный ДМПП (95%).

Гемодинамика при ДМПП определяется размерами дефекта, величиной и направлением сброса крови, состоянием сосудов малого круга кровообращения, возрастом пациентов.

При первичном ДМПП дефект обычно большой по размерам, располагается в нижней части МПП.

Беременность обычно хорошо переносится при ДМПП. Умеренная ЛГ до 40 мм рт.ст. носит гиперволемический характер и не оказывает влияние на течение беременности. Гемодинамически значимый ДМПП должен быть закрыт до беременности. Тромбоэмболические осложнения встречаются в 5%. Достаточно часто отмечаются аритмии, особенно при функционирующем ДМПП или проведении операции в возрасте более 30 лет. В большинстве случаев роды ведут через естественные родовые пути.

При неосложненном вторичном ДМПП вынашивание беременности и роды не противопоказаны. При осложненном — тактика зависит от характера и выраженности осложнений.

Противопоказанием к беременности является высокая ЛГ или СЭ. В случае пролонгирования беременности практически на весь гестационный период — госпитализация, медикаментозная терапия

СН. Родоразрешение предпочтительнее через естественные родовые пути с исключением потуг, при наличии высокой ЛГ возможно кесарево сечение.

У женщин с ДМПП часто осложняется ПЭ и/или СЗРП.

Наблюдение. Обычно достаточно 2-х кратного осмотра терапевта за время беременности. Катетерному закрытию по Amplatzer подлежат вторичные ДМПП только при условии ухудшения состояния больной (подтвержденного при чреспищеводной ЭхоКГ). С целью предотвращения парадоксальной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) не рекомендуется закрытие незначительных ДМПП или открытого овального окна. При наличии хронической венозной недостаточности ног для предотвращения парадоксальной ТЭЛА рекомендуется ношение эластических чулок. В некоторых случаях может быть рекомендован длительный постельный режим или использование гепарина.

4.1.4. Неполная атриовентрикулярная коммуникация

Атриовентрикулярная коммуникация (АВК) анатомически характеризуется наличием сообщения между предсердиями и желудочками, обусловленного дефектами в перегородках, в сочетании с расщеплением створок митрального и трикуспидального клапанов. В клинике различают:

1) неполную форму АВК, включающую в себя ДМПП с расщеплением створки митрального клапана;

2) полную форму АВК, представляющую собой практически единый канал, включающий ДМПП, ДМЖП, отсутствие или расщепление септальных створок митрального клапана и трикуспидального клапана. Этот порок выглядит как единое атриовентрикулярное (АВ) отверстие. Полная форма АВК в 40% сочетается с синдромом Дауна; наблюдаются сочетания с другими пороками.

Признаки СН (тахипноэ, тахикардия, застой в лёгких, гепатоспленомегалия) характерны для больных полной АВК с первых часов жизни, а достижение фертильного возраста часто невозможно.

Артериовенозный сброс крови при неполной форме АВК происходит только на уровне межпредсердной перегородки, а наличие расщепленной створки митрального клапана способствует регургитации крови из ЛЖ в ЛП, что гемодинамически определяется как недостаточность митрального клапана. У больных с неполной формой АВК степень проявления нарушения кровообращения в основном зависит от выраженности недостаточности митрального клапана. При незначительной регургитации на митральном клапане течение заболевания схоже с течением изолированного ДМПП, при значительной регургитации состояние и течение заболевания тяжёлые с явлениями СН, дефицита веса.

4.1.5. Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП) — боталлов проток, сосуд, соединяющий аорту и ЛА, встречается с высокой частотой (0,3%) в общей популяции и составляет 10-18% всех ВПС. Обычно ОАП диагностируется в детском возрасте.

При неосложненном ОАП — беременность и роды не противопоказаны. При присоединении ЛГ беременность противопоказана.

4.1.6. Коарктация аорты и синдром Тернера

Коарктация аорты (локальное сужение аорты) составляет ~7% всех ВПС и у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Развитие коарктации аорты может наблюдаться и при синдроме Тернера, который, кроме того, включает отставание в росте, нарушение функции яичников с недостатком женских половых гормонов и бесплодие, обструктивное поражение ЛЖ, двустворчатый аортальный клапан с более или менее выраженным его стенозом.

Коарктация аорты может быть в любом месте, но чаще наблюдается в области перешейка, как правило, дистальнее отхождения левой подключичной артерии. При коарктации обычно имеется постстенотическое, иногда и престенотическое расширение аорты. Выше места сужения САД и ДАД повышается, ниже — снижено. Для компенсации кровообращения в нижней половине туловища расширяются межреберные артерии и артерии грудной клетки. В результате препятствия току крови в систолу возникает перегрузка и гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) с последующей его дилатацией и СН. Тяжесть течения порока во многом определяется состоянием коллатеральных сосудов между верхней и нижней половинами туловища. Они выглядят дилатированными, извитыми, увеличивают приток крови от восходящей к нисходящей аорте, минуя сужение. В стенке аорты ниже места сужения (иногда и в коллатеральных) происходят дегенеративные изменения, иногда с образованием аневризм. При беременности возможно увеличение этих изменений в срединной оболочке аорты, что способствует ее расслоению и, возможно, разрыву. ФР этого нередко фатального осложнения порока является наличие у некоторых больных аневризм в системе Веллизиева круга.

Вопрос о возможности беременности лучше всего решать после оперативной коррекции порока. При коарктации аорты беременность допустима только при умеренном ее сужении и АД не >160/90 мм рт.ст. Однако из-за опасности разрыва измененной стенки аорты роды заканчивают операцией кесарева сечения. При нерезко выраженной коарктации аорты возможно вынашивание беременности и нормальные роды, но и в этом случае учитывают относительные противопоказания, т.к. велика опасность осложнений, связанных с АГ. Материнская смертность

достигает 3,5% и связана с разрывом и расслоением аорты, разрывом аневризм сосудов Веллизиева круга, ИЭ. При беременности рекомендуется медикаментозный контроль АД, но в отличие от ГБ у пациенток с ОАП, как правило, не возникает ПЭ. Таким пациентам не рекомендуется резко снижать АД, т.к. это может привести к падению маточно-плодово-плацентарного кровотока и развитию осложнений со стороны плода вплоть до выкидыша. При стойком высоком АД, СН III-IV ФК (NYHA), при нарушении мозгового кровообращения беременность абсолютно противопоказана.

В период беременности рекомендуется ограничение ФН, вплоть до госпитализации на весь период беременности. Баллонная ангиопластика и стентирование противопоказаны из-за риска расслоения и разрыва аорты. Для коррекции АД назначают кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол).

Тактика у оперированных больных зависит от срока давности, типа операции и ее эффективности. При сохранении повышенного АД, срока операции <1 года рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения. В остальных случаях — родоразрешение через естественные родовые пути с исключением потуг.

Возможные осложнения и риски:

- кровоизлияние в мозг;
- расслоение аорты и разрыв аорты;
- ИЭ;
- ПЭ/эклампсия;
- самопроизвольное прерывание беременности;
- гипотрофия плода.

Предпочтительным являются роды через естественные родовые пути с использованием эпидуральной анестезии при АД у беременной.

Наблюдение. Обоснованным является регулярный контроль АД с тщательным обследованием (СМАД) 1 раз в триместр. При АД должна быть назначена гипотензивная терапия с учетом состояния маточно-плацентарного кровотока. Во время беременности только при высокой АД, не поддающейся лечению, может быть проведена чрескожная пластика коарктации аорты, с учетом соотношения риск/польза, однако она чревата диссекцией аорты. Использование стента (у беременных рекомендуют стенты без лекарственного покрытия) может снизить риск диссекции.

4.1.7. Врожденный стеноз устья аорты

Врожденный стеноз устья аорты составляет 6% от всех ВПС, среди женщин он встречается в 4 раза реже, чем среди мужчин.

В зависимости от места стенозирования выделяют клапанный, подклапанный (мышечный и мембранный) и надклапанный стеноз устья аорты. В большинстве случаев врожденный стеноз устья аорты клапанный. Подклапанный мышечный стеноз — синоним

гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Мембрана с отверстием может располагаться под и над клапанами аорты. При клапанном стенозе комиссуры сращены, створки клапана утолщены, клапан куполообразный, аортальное отверстие маленькое. Врожденный стеноз устья аорты часто сочетается с двустворчатым аортальным клапаном. Так как при двустворчатом аортальном клапане могут отмечаться дилатация аорты и её диссекция, рекомендуется определение диаметра аорты до- и во время беременности.

Порок в течение длительного времени переносится хорошо, но со временем нарастает ГЛЖ, затем происходит дилатация ЛЖ и “митрализация” вследствие развития относительной недостаточности митрального клапана. Беременность, в связи с особенностями гемодинамики гестационного периода, может вызвать декомпенсацию ранее компенсированного порока сердца. При аортальном стенозе в связи с ГЛЖ и недостаточным выбросом могут возникнуть признаки относительной коронарной недостаточности, проявляющиеся типичными приступами стенокардии и, возможно, развитием ИМ.

При легкой и средней степени стеноза устья аорты возможны вынашивание беременности и благополучные роды, однако риск осложнений при тяжелой степени стеноза устья аорты как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде существенен. Планирование беременности у пациенток с симптомным тяжелым аортальным стенозом без предварительного протезирования АК — противопоказано. В случае наступления беременности, появление на ранних сроках мозговых симптомов (частые синкопальные состояния, одышка), за грудиных болей является показанием для прерывания беременности. При тяжелом аортальном стенозе (если вышеописанные признаки имелись еще до возникновения беременности) женщине необходимо объяснить смертельную опасность, связанную с возможной беременностью и родами. Если сроки беременности уже большие, показано абдоминальное родоразрешение.

Возможные осложнения порока сердца: острая левожелудочковая недостаточность, хроническая СН, фатальные нарушения ритма и проводимости, острая коронарная недостаточность, ИЭ, ОНМК, внезапная смерть (ВС).

4.1.8. Стеноз устья легочной артерии

Стеноз устья ЛА встречается в 8-10% всех ВПС. Различают клапанный и подклапанный (фиброзно-мышечное разрастание в области выходного тракта ПЖ) стеноз. Порок нередко сочетается с ДМПП. Как правило, наблюдается постстенотическое расширение корня ЛА.

При клапанном стенозе в связи с препятствием току крови давление в полости ПЖ значительно возрастает, в результате чего образуется градиент давле-

ния между ПЖ и ЛА, что обеспечивает сохранность сердечного выброса. С течением времени развивается в начале гипертрофия ПЖ, затем его дилатация. Повышается давление в правом предсердии (ПП), при этом может произойти открытие овального окна с право-левым сбросом. Таким образом, первично “бледный” порок может стать “синим”. При выраженном стенозе устья ЛА наблюдается недостаточный кровоток в артериолах малого круга и, как следствие, недостаточная оксигенация.

При легкой и средней степени стеноза устья ЛА беременность и роды протекают обычно благополучно (через естественные родовые пути). Осложнения со стороны матери, как правило, встречаются с частотой до 15%. При тяжелой степени стеноза беременность может способствовать развитию правожелудочковой недостаточности, суправентрикулярных аритмий. При планировании беременности порок сердца должен быть скорректирован до ее наступления. В случае развития правожелудочковой недостаточности во время беременности методом выбора при тяжелом стенозе является баллонная вальвулопластика.

4.1.9. Аномалия Эбштейна

Аномалия Эбштейна достаточно редкий ВПС, его распространенность составляет 1% от всех врожденных пороков. Формирование порока связывают с применением лекарственных препаратов, содержащих соли лития.

Аномалия Эбштейна характеризуется смещением трехстворчатого клапана в сторону ПЖ с уменьшением его полости, что снижает УО и уменьшает легочный кровоток. В связи с тем, что ПП состоит из двух частей (собственно ПП и части ПЖ), электрические процессы в нем протекают асинхронно. В систолу ПП атриализованная часть ПЖ находится в диастоле и, вследствие этого, приток крови в ПЖ уменьшается. Во время систолы ПЖ возникает диастола ПП с неполным закрытием трехстворчатого клапана и это приводит к смещению крови в атриализованной части ПЖ обратно в основную часть ПП. Все это сопровождается расширением фиброзного кольца трехстворчатого клапана, выраженной дилатацией ПП, повышением в нем давления и ретроградным повышением давления в системе нижней и верхней полых вен. Расширение полости ПП и повышение в нем давления способствуют открытию овального окна (если оно было закрытым) или его незаращению, что приводит к компенсаторному снижению давления за счет сброса крови справа налево.

Пациентки с аномалией Эбштейна без СН и цианоза беременность переносят хорошо (II класс по ВОЗ). В большинстве случаев прогноз беременности вполне оптимистичен. У пациенток с симпто-

мами СН, выраженной трёхстворчатой регургитацией и/или цианозом до беременности должно быть проведено хирургическое лечение, в противном случае беременность противопоказана. Проблемы во время беременности в основном связаны со степенью трехстворчатой недостаточностью и функциональной способностью ПЖ, сочетанием с ДМПП или синдромом Wolf-Parkinson-White (WPW) (пароксизмальные тахикардии).

При аномалии Эбштейна увеличен риск преждевременных родов, СЗРП и перинатальной смертности.

Наблюдение. Пациентки с недостаточностью трехстворчатого клапана или СН должны наблюдаться не менее 1 раза в триместр. При наличии ДМПП во время беременности или родов может развиваться реверсия шунта с цианозом. Повышен риск парадоксальной эмболизации.

В большинстве случаев роды ведутся через естественные родовые пути.

4.1.10. Транспозиция магистральных сосудов

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) представляет собой порок, при котором аорта отходит от ПЖ, ЛА — от левого.

Этот порок составляет 7-15% среди всех ВПС и представляет собой самый частый порок сердца, сопровождающийся цианозом и НК в грудном возрасте.

С гемодинамической точки зрения, различают полную и корригированную ТМС. Для полной ТМС, совместимой с жизнью, совершенно необходимо наличие сообщений между большим и малым кругами кровообращения. Сообщение может быть представлено в 50% случаев ДМПП, в остальных — ДМЖП или ОАП.

При корригированной транспозиции имеется инверсия желудочков; кровообращение не страдает. Корригированная ТМС представляет собой редкую аномалию и составляет менее 1% всех ВПС. Порок сочетается в 70% с ДМЖП (обычно перимембранозной локализации), в 40% — с подклапанным стенозом ЛА.

Корригированная ТМС в изолированном виде долго не приводит к нарушению гемодинамики, выраженность и характер которой определяются сопутствующими ВПС. При ДМЖП нарушения гемодинамики такие же, как при изолированном пороке, а при сочетании ДМЖП с легочным стенозом — аналогичны тетраде Фалло. В этих случаях сохраняется вероятность аритмий, выраженной брадикардии с АВ-узловым ритмом и СН (риск класс III).

Вынашивание беременности более реально при корригированной ТМС. Число живорождений составляет около 60%, а наличие цианоза при полной ТМС является фактором риска выкидыша.

При полной ТМС единственной операцией может быть гемодинамическая коррекция внутрисердечной гемодинамики (операция Сеннинга или Мастарда). Прогноз беременности хороший.

Беременность противопоказана в случае корригированной ТМС при нарушении функции ПЖ (СН III или IV ФК), фракция выброса (ФВ) менее 40% или выраженной трехстворчатой недостаточности.

Часто отмечается развитие ПЭ или АГ.

Наблюдение. Для пациенток, перенесших операции Мастарда или Сеннинга, рекомендуется ежемесячно или 1 раз в два месяца обследование у кардиолога, включая ЭхоКГ и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

У пациенток без симптомов СН и с удовлетворительной функцией ПЖ возможны самостоятельные роды. При снижении сократительной способности сердца необходимо предусмотреть раннее родоразрешение кесаревым сечением.

4.1.11. Операция Фонтена

При ВПС, известном как единственный желудочек сердца или двуприточный желудочек сердца, отсутствует межжелудочковая перегородка, а строение сердца является трёхкамерным.

При сочетании единственного желудочка сердца и стеноза ЛА возможно проведение операции Фонтена, заключающейся в создании анастомоза между ЛА, с одной стороны, и верхней полой вены, и/или нижней полой вены, или ПП — с другой, так как циркуляцию крови затрудняет имеющийся выраженный подклапанный стеноз устья ЛА. После этой паллиативной операции функцию нагнетания крови в малый круг кровообращения выполняет ПП, а циркуляция крови в большом круге кровообращения осуществляется единственным желудочком сердца. Отдалённые результаты такой операции при единственном желудочке благоприятные.

Единственный желудочек сердца является достаточно редко встречаемой аномалией у женщин репродуктивного возраста, лишь проведение операции Фонтена позволяет успешно выносить беременность до сроков 25-35 нед. при риске III-IV ВОЗ.

Пролонгирование беременности даже в случаях выполнения операции Фонтена чревато материнской смертностью (2%), развитием аритмий (20%), энтеропатий, гепатомегалии, редко — циррозом печени, склонностью к тромбообразованию и СН. Высокий риск преждевременных родов и низкой массы плода.

Беременность противопоказана при сатурации кислорода менее 85% в покое, снижении сократительной функции правого желудочка, умеренной или выраженной АВ-регургитации или протеиновой энтеропатии.

Наблюдение. При возможности вынашивания беременности необходимо ежемесячное наблюдение

у кардиолога. Учитывая высокий риск тромбоза шунта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), рекомендуется предусмотреть возможность терапии антикоагулянтами.

Рекомендуется раннее родоразрешение кесаревым сечением в специализированном роддоме.

4.1.12. Пороки группы Фалло

Среди пороков группы Фалло наибольшее практическое значение имеет тетрада Фалло. Тетрада Фалло является классическим “синим” ВПС и состоит из ДМЖП, инфундибулярного стеноза устья ЛА, дэкстрапозиции аорты (аорта как бы расположена и над ЛЖ и над ПЖ, вернее над дефектом в МЖП, благодаря чему в нее попадают потоки крови из обоих желудочков) и гипертрофии ПЖ. Триада Фалло включает в себя: ДМПП, стеноз устья ЛА (клапанный или инфундибулярный) и гипертрофию ПЖ. Пентада Фалло состоит из тех же пороков, что и тетрада + ДМПП.

“Синие” пороки служат противопоказанием для беременности и родов. В любом сроке необходимо убедить женщину прервать беременность. Беременность резко утяжеляет течение этих пороков, велика опасность присоединения ИЭ, церебральных осложнений, тромбозов, СН, осложнений со стороны плода. При беременности на фоне некорригированной тетрады Фалло материнская смертность достигает 7%, перинатальная — 22%. Беременность у неоперированных пациенток ассоциирована с риском осложнений со стороны матери и плода, которые сопряжены со степенью цианоза у матери. Риск высокий, если сатурация кислорода <85%. Рост объема крови и венозного возврата в ПП с падением ОПСС, увеличивает шунтирование крови справа налево и цианоз. Риск беременности у оперированных больных зависит от состояния гемодинамики. Риск низкий, достигающий такого уровня среди общей популяции, у больных с хорошо скорригированными пороками.

После паллиативной операции — создание аортолегочного анастомоза, за счет чего улучшается кровоток в малом круге и уменьшается гипоксемия, вопрос о вынашивании беременности решается индивидуально. Радикальная операция гораздо сложнее, но зато более эффективна. Пациентки, перенесшие радикальную коррекцию тетрады Фалло, обычно переносят беременность и роды хорошо (риск II ВОЗ). У всех пациенток определяется остаточный стеноз устья ЛА, аритмии, вплоть до парных и групповых желудочковых экстрасистол — кардиологические осложнения составляют около 12%. Нарушение сократительной функции ПЖ, умеренная или выраженная регургитация на лёгочной артерии, а во время беременности возможно увеличение размера ПЖ являются факторами риска осложнений.

У пациенток со значительной остаточной обструкцией выносящего тракта ПЖ, тяжелой недостаточностью клапана ЛА, с/или без трехстворчатой регургитации, и/или с дисфункцией ПЖ, увеличенная нагрузка объемом во время беременности может привести к правожелудочковой недостаточности и аритмиям. Аортальная регургитация может иметь тенденцию к прогрессированию у неоперированных пациентов с тетрадой Фалло, так как створка аортального клапана не имеет поддержки и пролабирует в дефект перегородки. Кроме того, аорта из-за увеличенного кровотока обычно имеет больший размер, чем в норме.

Наблюдение. В большинстве случаев достаточно обследования у кардиолога 1 раз в триместр. У беременных с умеренной или выраженной регургитацией на ЛА показана Эхо-КГ 1 раз в 1-2 мес. При наличии симптомов СН возможно ограничение двигательного режима, использование диуретиков.

В большинстве случаев возможны роды через естественные родовые пути.

Особенно опасны для женщины роды и послеродовый период, что обусловлено тем, что при сокращении матки до 1 л и более венозной крови устремляется к сердцу, но в связи со стенозом устья ЛА она не может пройти полностью в малый круг и значительная ее часть через ДМЖП попадает непосредственно в большой круг, резко усиливая и без того выраженную гипоксемию. Необходим тщательный мониторинг АД и газов крови во время родов, и крайне важно не допускать дальнейшей вазодилатации, в т.ч. лекарственно-индуцированной. В эти периоды могут наступить синкопальные состояния и ВС.

Осложнения включают ТЭО, прогрессирование дилатации аорты и ИЭ. Увеличен риск осложнений со стороны плода.

Все больные тетрадой Фалло должны пройти генетическое консультирование до зачатия для установления синдрома делеции 22q11 хромосомы с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Но даже при отсутствии консультации риск развития пороков у плода низкий (~4%).

4.1.13. Синдром Эйзенменгера

СЭ называют необратимую тяжелую ЛГ с двуправленным сбросом крови или сбросом справа налево через ОАП, ДМПП или ДМЖП.

Сформировавшийся СЭ не поддается хирургической коррекции. Материнская смертность составляет 30-50%, перинатальная — 28% (с абортами — до 48%). Это связано с угрожающим жизни ростом легочного сосудистого сопротивления вследствие легочных тромбозов или фибриноидных некрозов, которые развиваются очень быстро в предродовом и послеродовом периодах, и могут вызвать смертельный исход,

даже у больных, которые ранее имели незначительно сниженную толерантность к ФН или вовсе ее не имели. При СЭ шунтирование крови справа налево увеличивается в период беременности, вследствие системной вазодилатации и перегрузки ПЖ с усилением цианоза и уменьшением тока крови по легочным сосудам. Эти пациентки отличаются высокой чувствительностью к падению ОПСС и венозного возврата (эпидуральная анестезия противопоказана!), возможно развитие сложных и фатальных аритмий, высок риск ТЭО в любом сроке беременности.

При наличии СЭ рекомендуется прерывание беременности в I триместре. В случае, когда беременность не была прервана в ранние сроки, необходима госпитализация пациентки практически на весь период беременности в высококвалифицированное специализированное учреждение, в котором может быть осуществлен контроль за состоянием периферической и центральной гемодинамики и давлением в системе малого круга. Такая необходимость объясняется тем, что прогноз зависит не от функционального состояния этих больных, а от степени выраженности ЛГ, что требует проведения следующих лечебных и профилактических мероприятий:

- Постельный режим и кислород при приступах одышки.
- Применение антикоагулянтов у данной категории пациенток во время беременности остается дискуссионным в связи с высоким риском, как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений. Их назначение обсуждается в каждом случае индивидуально. В послеродовом периоде в случае оперативного родоразрешения показано назначение гепарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ) в профилактических дозах. С осторожностью могут назначаться малые дозы диуретиков при исключении гемоконцентрации и уменьшении ОЦК. Часто отмечающиеся микроцитоз и железодефицитная анемия у этих пациенток, являются показанием к терапии препаратами железа.

• Роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути с исключением потуг. При родах — постоянное мониторное наблюдение пациентки, не менее чем 3-х кратное определение газов крови в родах и в раннем послеродовом периоде, оценка клинического состояния, параметров центральной и периферической гемодинамики. В случае оперативного родоразрешения необходимо избегать общей анестезии.

При ухудшении состояния матери и плода необходимо планировать раннее родоразрешение в условиях специализированного роддома, предпочтительнее в условиях регионарной анестезии.

Наличие цианоза является наиболее серьезным фактором риска в отношении плода: при сатурации кислорода менее 85% процент детей, родившихся живыми, незначителен (около 12%).

4.2. Приобретенные пороки сердца

ППС — повреждение клапанов сердца с нарушением их функции в виде стеноза соответствующего отверстия между камерами сердца или недостаточности клапана, возникающие вследствие какого-либо острого или хронического заболевания [38].

4.2.1. Митральный стеноз

Митральный стеноз — сужение левого предсердно-желудочкового отверстия, приводящее к нарушению диастолического поступления крови из ЛП в ЛЖ. Изолированный митральный стеноз составляет 40% всех пороков сердца ревматической этиологии, среди женщин он встречается в 4 раза чаще, чем среди мужчин.

Митральный стеноз чаще всего связан с перенесенной ревматической лихорадкой, реже причиной порока являются системные заболевания соединительной ткани: СКВ, ревматоидный артрит. Врожденный митральный стеноз наблюдают редко, и он может сочетаться с ДМПП (синдром Лютембаше).

Беременность и роды у женщин с митральным стенозом могут протекать без осложнений. При критическом митральном стенозе (площадь митрального отверстия $<1,5 \text{ см}^2$) к концу II-го — в III триместре, в родах и раннем послеродовом периодах могут возникнуть отек легких, СН, преимущественно по малому кругу, фибрилляция предсердий (ФП).

При тяжелом митральном стенозе прогноз, как правило, неблагоприятный, поскольку увеличение ОЦК и тахикардия, характерные для беременности, повышают нагрузку на сердце, увеличивают риск ФП, которая, в свою очередь, усугубляет снижение сердечного выброса. При тяжелом стенозе повышается риск внутриутробной задержки развития плода и преждевременных родов. Материнская смертность при легком митральном стенозе составляет $<1\%$, при тяжелом — 5% , при появлении ФП возрастает до 17% . Планирование беременности у пациенток с тяжелым митральным стенозом, без предварительной хирургической коррекции МК — противопоказано.

Пациентки с митральным стенозом, как и все беременные с ССЗ, нуждаются в постоянном наблюдении кардиолога (терапевта) и акушера-гинеколога, 1 раз в мес. необходимо выполнять ЭхоКГ, медикаментозная терапия назначается по показаниям. При уровне давления в ЛА $>50 \text{ мм рт.ст.}$, даже в случае отсутствия симптомов НК, показаны кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол), доза которых определяется уровнем давления в ЛА, ЧСС и уровнем системного АД. При признаках застоя в малом круге кровообращения назначают диуретики (тиазидовые и/или петлевые). Спинолактоны противопоказаны из-за опасности феминизации плода мужского пола. Если на фоне адекватной медикаментозной терапии сохраняются признаки НК и/или ЛГ,

имеется высокий риск развития отека легких во время гестации, родов или раннем послеродовом периоде, показана хирургическая коррекция порока. Закрытая митральная комиссуротомия является операцией выбора во время беременности у пациенток с тяжелым симптомным митральным стенозом (ХСН III-IV ФК NYHA), и/или повышением расчетного систолического давления в ЛА $>50 \text{ мм рт.ст.}$ Комиссуротомия должна выполняться после 20 недели беременности в экспертных центрах. Она безопасна для матери: риск гибели плода составляет 2-12%.

Чрескожная баллонная митральная вальвулопластика также является операцией выбора у этих пациенток. Однако, учитывая риск осложнений во время проведения баллонной вальвулопластики — в 5% случаев развивается тяжелая травматическая митральная недостаточность, которая обычно плохо переносится и требует экстренной операции в условиях искусственного кровообращения, эту операцию рекомендуют выполнять в центрах с большим опытом проведения таких процедур. Гемодинамические результаты после такой операции хорошие, клиническое состояние пациенток позволяет выносить беременность. Облучение минимизировано за счет экранирования живота и отказа от ангиографии.

У пациенток с тяжелым митральным стенозом показано оперативное родоразрешение, с мониторным контролем центральной гемодинамики, АД и кислотно-щелочного состояния. У остальной категории пациенток роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути.

4.2.2. Недостаточность митрального клапана

Недостаточность митрального клапана характеризуется неполным закрытием его створок во время систолы ЛЖ, в результате чего возникает обратный ток крови (регургитация) из ЛЖ в ЛП. Изолированная митральная недостаточность ревматического генеза составляет 10% всех приобретенных пороков сердца. Этот порок чаще возникает у мужчин и с высокой частотой сочетается с митральным стенозом или пороками клапанов аорты.

Наиболее частая причина митральной недостаточности — ревматическая лихорадка, приводящая к сморщиванию створок клапана, реже пролапс митрального клапана (ПМК), ИЭ, ИМ, травмы, при которых происходит разрыв хорд и/или сосочковых мышц, значительное расширение митрального кольца и увеличение левых отделов сердца возможны при синдроме Марфана (СМ), Элерса-Данлоса (СЭД), дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), послеоперационная недостаточность после митральной комиссуротомии.

При отсутствии клинических симптомов СН, даже при кардиомегалии, обнаруженной на рентгенограмме, но при нормальных размерах ЛЖ, беремен-

ность не увеличивает риск осложнений для матери и плода. Увеличение ОЦК и сердечного выброса приводит к росту объемной перегрузки, которая является следствием клапанной регургитации, но снижение ОПСС уменьшает степень регургитации, тем самым компенсируя перегрузку объемом. При развитии СН, которая чаще возникает в III триместре, наряду с ограничением ФН, назначают диуретики (за исключением спиронолактонов) в сочетании с вазодилататорами (нитраты, дигидропиридиновые АК) под контролем АД. БРА и иАПФ противопоказаны во все сроки беременности, гидралазин — в I и II триместрах.

Роды через естественные родовые пути безопасны у большинства пациенток, даже у тех, у кого были эпизоды непродолжительной СН. Мониторинг гемодинамики необходим только в самых тяжелых случаях.

Хирургическая коррекция порока не рекомендуется во время беременности, из-за риска для плода и может быть рекомендована только больным с рефрактерной СН, которая крайне редко развивается у больных с клапанной недостаточностью.

4.2.3. Сочетанный митральный порок

Изолированный митральный стеноз имеет место лишь в 1/3 случаев митрального порока ревматического генеза. Значительно реже возникает изолированная митральная недостаточность. У большинства больных ревматической лихорадкой отмечается сочетанный митральный порок: митральный стеноз и недостаточность митрального клапана. При этом пороке имеет место затруднение тока крови от ЛП в желудочек, и в то же время происходит регургитация части крови из ЛЖ в ЛП в период систолы желудочков. В отличие от изолированного митрального стеноза помимо гипертрофии ЛП возникает также увеличение и ГЛЖ.

Тактика ведения беременности определяется преобладанием того или иного порока сердца.

4.2.4. Недостаточность аортального клапана

Недостаточность аортального клапана характеризуется отсутствием полного смыкания створок аортального клапана в период диастолы, в результате чего возникает обратный кровоток (регургитация) из аорты в полость ЛЖ.

Основные этиологические факторы аортальной недостаточности следующие:

- Поражение самого клапана: ревматическая лихорадка (наиболее частая причина, при этом недостаточность чаще сочетается со стенозом устья аорты), ИЭ, врожденная деформация, разрывы створок клапана (например, вследствие травмы).
- Поражения аорты: сифилис, расслаивающаяся аневризма аорты, кистозный медионекроз (болезнь Марфана — дилатация фиброзного кольца аорталь-

ного клапана), АГ, воспалительные заболевания (например, анкилозирующий спондилоартрит, аортит и пр.).

При незначительно выраженной аортальной недостаточности клинические симптомы обычно отсутствуют. При прогрессировании порока больные жалуются на усиленное сердцебиение, позже присоединяются одышка при ФН, затем в покое, приступы сердечной астмы. Примерно у 20% больных важным проявлением этого порока является стенокардия.

При отсутствии клинической картины порока беременность и роды протекают без осложнений. В случае выраженной дилатации ЛЖ (по данным ЭхоКГ конечный диастолический размер >5,5 см) беременность противопоказана.

5. Операции на сердце с использованием искусственного кровообращения

Оперативное лечение у беременных с кардиоваскулярной патологией с использованием искусственного кровообращения (ИК) должно проводиться только в случае неэффективности медикаментозной терапии, ухудшении их состояния и при отсутствии возможности проведения других интервенционных методов. Оптимальным сроком гестации в случае оперативного лечения с использованием ИК являются 13–28 нед. беременности. Хирургическое лечение в первом триместре беременности связано с риском развития мальформаций плода, в третьем триместре — преждевременных родов и осложнений у матери. После 28 нед. беременности при детской смертности 10% может быть рассмотрен вопрос о родоразрешении до использования ИК. Решение о времени родоразрешения от 26 до 28 нед. гестации принимается индивидуально.

Адекватной для поддержания маточно-плацентарного кровообращения является скорость кровотока при ИК более 2,5 л/мин/м² и перфузионное давление выше 70 мм рт.ст. Оптимальная потребность в кислороде достигается при гематокрите более 28%. Перфузия должна быть нормотермической, при мониторинге рН следует избегать гипокапнии, которая является причиной вазоконстрикции матки и плаценты и гипоксии плода. Длительность ИК следует сводить к минимуму. Во время ИК рекомендуется избегать глубокой гипотермии — температура тела беременной не должна снижаться ниже 30° С [39].

При проведении ИК рекомендуется постоянное мониторирование тонуса матки, ЧСС плода, желательно проведение интраоперационной ЭхоКГ плода. С целью оценки результатов мониторингирования сердцебиений плода, готовности к экстренному родоразрешению в случае развития родовой деятельности или проведении планового кесарева сечения после ИК, требуется обязательное присутствие акушера. После окончания операции с использованием ИК

должны быть даны рекомендации по максимально возможному пролонгированию беременности до достижения зрелости плода.

Использование гепарина во время ИК требует тщательного контроля гемостаза, хотя не увеличивает риск геморрагических осложнений у плода, но существенно возрастает риск маточного кровотечения, особенно у пациенток, которым проведено экстренное кесарево сечение сразу после ИК. Кроме того, применение высоких доз гепарина в качестве антикоагулянта при ИК и последующая нейтрализация его действия протамином могут приводить к сложностям интра- и постоперационного контроля гемостаза, а также к нестабильности гемодинамики и бронхоспазму, вызванным протамином.

При использовании ИК уровень материнской смертности не отличается от таковой у обычного контингента больных кардиохирургических операций. Однако перинатальная смертность остается высокой, неврологические нарушения у детей наблюдаются в 3-6% случаев. Так при сроке гестации до 26 нед. детская смертность составляет 20-40%, 20% детей имеют серьезные неврологические расстройства. Кроме гестационного срока, прогноз зависит от ряда других факторов: пол ребенка, предполагаемая масса плода, предварительное использование кортикостероидов, опыт неонатальной службы.

6. Ведение беременных с легочной гипертензией

ЛГ — симптомокомплекс, сопровождающий разнообразные по этиопатогенетическому механизму заболевания, объединенные регистрируемым по данным катетеризации правых камер сердца повышением среднего давления в ЛА более 25 мм рт.ст.

Согласно модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при котором беременность противопоказана. Результаты анализа исходов беременности и родов в крупных медицинских центрах показали, что беременность у женщин с ЛГ, включая идиопатическую ЛГ (ИЛАГ), как и ЛГ, связанную с ВПС или ЛГ, вызванную другими причинами, ассоциируется с высокой материнской летальностью — от 25% до 56%, высокой частотой преждевременных родов — 85-100%, СЗРП в 3-33% случаях и гибелью плода/новорожденных в 7-13% случаев [4, 13, 40-43]. С учетом высокого риска прогрессирования ЛГ на фоне беременности ее планирование и пролонгирование противопоказано у пациенток с расчетным систолическим давлением в ЛА выше 50 мм рт.ст. Пациенткам детородного возраста показана консультация кардиолога и гинеколога в центре, имеющем опыт ведения беременных с ЛГ, для подбора оптимальных методов контрацепции. Самым эффектив-

ным способом контрацепции является стерилизация, которая может быть выполнена планово во время прерывания беременности или во время оперативного родоразрешения. Эстроген-содержащие контрацептивы увеличивают риск тромбэмболических осложнений. Поэтому применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов может обсуждаться у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности. Использование внутриматочной терапевтической системы является современным и высокоэффективным средством, но ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений во время ее постановки. Следует помнить, что эффективность оральных контрацептивов снижается у женщин, получающих антагонисты эндотелиновых рецепторов. Поэтому для достижения надежного эффекта рекомендовано сочетание двух методов контрацепции [44].

В случае наступления беременности, необходимо информировать пациентку о высоком риске развития серьезных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода/ребенка и обсуждать вопрос об искусственном прерывании беременности. В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 нед. беременности. Прерывание беременности на более поздних сроках по рискам развития осложнений сопоставимо с рисками досрочного родоразрешения на 32-34 нед. беременности. Оптимальным сроком для прерывания беременности является 10 ± 3 нед. гестации [45].

В случае отказа от искусственного прерывания беременности пациентка с ЛГ всю беременность наблюдается мультидисциплинарной командой специалистов (кардиолог, акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог/педиатр, при необходимости привлекаются врачи других специальностей), которая принимает коллегиальное решение по тактике ведения, сроках и способе родоразрешения.

Для решения вопроса по тактике ведения пациентка должна быть госпитализирована в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения больных с легочной гипертензией.

В случае стабильного состояния пациентка, после подбора специфической терапии для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), может быть выписана на амбулаторное лечение и каждые 2-4 нед. должна быть осмотрена кардиологом. Плановая госпитализация в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения больных с ЛГ, показана во втором триместре беременности в связи с повышенным риском преждевременных родов и развития гемодинамических осложнений, а также для определения сроков и способа родоразрешения.

Внеплановая госпитализация показана при ухудшении общего состояния или при отрицательной динамике ЭхоКГ параметров.

Пациентки с ЛГ III ФК и выше весь период беременности должны наблюдаться в условиях стационара. Каждые 4-6 нед. им рекомендовано выполнение ЭхоКГ, в случае ухудшения общего состояния — по мере необходимости. При неоптимальной визуализации при трансторакальном ЭхоКГ рекомендуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения ВПС и уточнения степени его тяжести. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием проводится только по жизненным показаниям при подозрении на ТЭЛА.

Специфическая медикаментозная терапия, которую пациентки получали до беременности, включая АК, протаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), должна быть продолжена во время беременности. Исключение составляют антагонисты рецепторов эндотелина, которые из-за доказанного тератогенного действия, рекомендуется отменить и заменить на другие группы ЛАГ-специфических препаратов. Если пациентка не принимала до беременности ЛАГ-специфическую терапию, необходимо рассмотреть возможность ее назначения во время беременности после проведения катетеризации правых камер сердца. В качестве препарата первой линии во время беременности и после родов может рассматриваться ИФДЭ5 силденафил в стартовой дозе 20 мг 3 раза/сут. При необходимости возможно увеличение дозировки до 120 мг/сут. или назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии: ИФДЭ5 в сочетании с протаноидами. Назначение протаноидов во время беременности и после родов показано пациенткам с III-IV ФК при неэффективности ИФДЭ5. В Российской Федерации из группы протаноидов зарегистрирован ингаляционный препарат, который рекомендуется назначать в дозе 2,5-5 мкг 6-9 раз/сут. Кроме того, в послеродовом периоде при прогрессирующем течении ЛГ терапия может быть усилена за счет назначения антагонистов эндотелиновых рецепторов: бозентана в стартовой дозировке 62,5 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением дозы до 250 мг/сут., мацитентана или амбризентана 10 мг 1 раз/сут. под тщательным контролем печеночных трансаминаз и уровня гемоглобина.

Пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛГ и лекарственно-индуцированной ЛГ для решения вопроса о перспективах назначения АК показано проведение вазореактивного теста в рамках стандартной катетеризации правых камер сердца. В случае положительного вазореактивного теста возможно назначение АК дигидропиридинового ряда с постепенной титрацией дозы до максимально переносимых.

Для коррекции правожелудочковой СН у женщин с ЛГ в послеродовом периоде и при необходимости во время беременности показано назначение петлевых диуретиков: фуросемид. Необходимость назначения антикоагулянтов во время беременности решается индивидуально. В случае их назначения в I триместре, учитывая эмбриотоксические эффекты варфарина, рекомендован нефракционированный гепарин (НФГ) или НМГ.

Пациенткам высокого ФК ЛГ в послеоперационном периоде в большинстве случаев требуется усиление ЛАГ-специфической терапии, применение ингаляционного оксида азота в раннем послеоперационном периоде и оксигенотерапии при парциальном давлении O_2 в артериальной крови <8 кПа (<60 мм рт.ст.).

Общего мнения в отношении сроков родоразрешения беременных с ЛГ в настоящее время нет. Во многих специализированных центрах рекомендуется проводить родоразрешение досрочно в сроки 34-36 нед. беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения — 32 нед., максимальный — 38 нед.

Предпочтительным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, что, как правило, ассоциируется с меньшей потерей крови, снижением инфекционных осложнений, меньшим риском ТЭО и с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением.

Однако вопрос способа родоразрешения остается дискуссионным и большинство экспертов склоняется к тому, что у пациенток с ЛГ 3 ФК и выше, а также у пациенток с СЭ роды предпочтительнее проводить оперативным путем с мониторингом параметров центральной гемодинамики и газового состава крови. Общая анестезия при оперативном родоразрешении пациенткам с ЛГ противопоказана.

Длительность профилактического назначения антибактериальной терапии после оперативного родоразрешения в каждом конкретном случае обсуждается индивидуально. НМГ в целях профилактики венозных тромбозов и ТЭО после оперативного родоразрешения назначают длительностью 7 сут., с режимом дозирования 1 раз/сут.

Лактация у пациенток с ЛГ III ФК и выше должна быть подавлена.

В послеродовом периоде необходимо наблюдение от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от состояния пациентки в послеродовом периоде и, в первую очередь, от наличия или отсутствия клинических проявлений дисфункции правого желудочка. Необходимость более длительного наблюдения в стационаре диктуется высокими рисками сердечно-сосудистой летальности в первые 4 нед. после родов.

7. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца

Беременность рассматривают как тромбофилическое состояние, при котором активация внутрисосудистого тромбогенеза выражена вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что отражает эволюционное приспособление женского организма к уменьшению кровопотери в родах после отделения плаценты. Физиологическая перестройка всех звеньев системы гемостаза, приводящая к гиперкоагуляции, обусловлена следующими особенностями:

- повышением резистентности к активированному протеину С во II и III триместрах;
- снижением активности протеина S вследствие уменьшения общего количества протеина S под действием эстрогенов и повышения уровней протеина, связывающего компонент комплемента 4b, который взаимодействует с протеином S;
- повышением уровня фибриногена и факторов II, VII, VIII и X;
- увеличением уровней и активности ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2).

Активность прокоагулянтных факторов повышается со II триместра беременности. В III триместре наблюдается прогрессивное увеличение фактора Виллебранда, продуцируемого эндотелием. Повышается концентрация факторов IX, VIII, VII (на 80%), X, V, II (от 70% до 100% по сравнению с уровнем небеременных и беременных I триместра). Увеличивается образование тромбина, содержание продуктов деградации фибрина в ответ на интра- и экстраваскулярное отложение фибрина, что указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови и активацию системы свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке.

Одновременно с началом II триместра происходит постепенное снижение антикоагулянтного потенциала крови. Концентрация антитромбина III снижается перед родами, а его активность растет. Остается неизменным уровень протеина С, наблюдается снижение концентрации его кофермента — протеина S. При физиологической беременности отмечаются изменения в системе фибринолиза: значительно увеличивается уровень PAI-1, продуцируемого эндотелием, кроме того, плацента начинает синтезировать PAI-2.

Во время родов наблюдается повышенное потребление тромбоцитов и факторов коагуляции, в т.ч., фибриногена. При лабораторном исследовании системы гемостаза в родах повышается активность фактора VIII, увеличиваются концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димера в результате усиления фибринолиза.

В послеродовом периоде растет уровень t-РА, снижается PAI-1 и PAI-2, происходит укорочение АЧТВ. Содержание Д-димера повышается в первые 5 дней после родов по причине активного фибринолиза массы “молодых” тромбов, сформировавшихся в маточных сосудах на маточно-плацентарной площадке. Нормализация параметров системы гемостаза происходит в течение 4–6 нед. после родов.

Таким образом, даже при физиологическом течении беременности в ~6 раз повышается риск венозных ТЭО за счет обструкции венозного возврата растущей маткой, венозной атонии, перечисленных изменений в системе гемостаза, что и является главной причиной смертности женщин во время беременности и родов.

Все беременные с искусственными клапанами сердца относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ВОЗ III). Согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012г № 572н со ссылкой на приказ от 3 декабря 2007 г № 736 “Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности” (с изменениями и дополнениями на 27 декабря 2011г), планирование беременности и прерывание беременности по медицинским показаниям показано следующей категории женщин после протезирования искусственными или биологическими трансплантатами (при ревматических или врожденных пороках сердца):

- одного клапана сердца с признаками нарушения функции протеза;
- при многоклапанном протезировании;
- в случае ТЭО осложнений во время беременности или в анамнезе, а также при наличии тромба в полостях сердца.

Беременность и роды у женщин с протезированными клапанами сердца обычно сопряжены с высоким риском, связанным, прежде всего, с необходимостью использования антикоагулянтов. По данным литературы частота ТЭО у пациенток с клапанными механическими протезами при беременности колеблется от 7,5% до 33% [46]. Регистр беременных с ССЗ (ROPAC), в который в настоящее время включено 212 беременных с механическим протезом клапанов сердца, показал, что тромбоз протеза произошел у 10 (4,7%) пациенток, смертность составила 1,4%, геморрагические осложнения у матери регистрировались в 23,1% случаев [47].

Вопрос о выборе между биопротезами и механическими протезами клапанов сердца у женщин детородного возраста остается нерешенным. Механические клапаны прочны, характеризуются отличными гемодинамическими характеристиками, но требуют пожизненной антикоагуляции. Биопротезы, хотя и представляют гораздо меньший риск ТЭО, тем не менее, недолговечны, хотя четких данных об увеличении риска дегенерации биопротеза в связи

с беременностью и родами получено не было. Вместе с тем, срок службы биопротезов по-прежнему остается небольшим, и больные должны осознать неизбежность повторной операции через несколько лет. По крайней мере, половина биопротезов, имплантируемым женщинам детородного возраста, требует замены в течение 10 лет, а через 15 лет функция биопротеза нарушается у 90% пациенток. Риск дегенерации биопротеза значительно возрастает при его положении в митральной позиции по сравнению с биопротезами аортального и трикуспидального клапанов. При повторных операциях по протезированию клапанов сердца летальность по разным данным колеблется от 3 до 9%. Наличие ФР тромбоза биопротеза — ФП, наличие тромба в полостях сердца диктует необходимость проведения антикоагулянтной терапии у этих пациенток.

Возможность тромбоза искусственного клапана сердца определяется несколькими факторами:

1. Исходной тромбогенностью протеза, зависящей от типа протеза:

- низкая тромбогенность — Carbomedics (аортальный), Medtronic Hall, St Jude Medical;
- средняя тромбогенность — Bjork-Shiley и другие двустворчатые протезы;
- высокая тромбогенность — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.

2. ФР тромбоза протеза клапана, которыми являются:

- митральная, трикуспидальная или легочная позиции протеза;
- предшествующие ТЭО;
- ФП;
- диаметр ЛП >50 мм;
- спонтанное контрастирование в ЛП;
- митральный стеноз;
- ФВ <35%;
- гиперкоагуляция.

Клинически тромбоз искусственного клапана сердца проявляется одышкой или приступом удушья, в ряде случаев отёком легких, инсультом, артериальными эмболиями, кардиогенным шоком и смертью.

Диагноз тромбоза клапана должен быть подтвержден при стандартной или чреспищеводной ЭхоКГ. В случае выявления при ЭхоКГ тромба менее 5 мм в диаметре и не обтурирующего клапан рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии внутривенным введением НФГ с дальнейшим возобновлением приема пероральных антикоагулянтов у пациенток, которые не находятся в критическом состоянии. В случае наличия тромба более 5 мм в диаметре рекомендуется проведение тромболитической терапии, эффективность которой составляет 70% при смертности 9-10%. Тромболизис наиболее эффективен при аортальной локализации протеза, а также, если со времени появления симптомов

прошло менее 2 нед. Большинство фибринолитических препаратов не проникают через плаценту, однако они могут вызвать эмболии (10%) и субплацентарное кровотечение. Опыт применения фибринолитиков у беременных женщин ограничен. Фибринолиз обоснован, если женщина находится в критическом состоянии, а немедленное хирургическое вмешательство невозможно. При неэффективности антикоагуляции и обструкции кровотока показано хирургическое вмешательство [48].

Нередко, определяющей неблагоприятные исходы беременности, остается проблема использования антикоагулянтов у женщин с механическими протезами клапанов, т.к. помимо вышеперечисленных факторов, решающую роль нередко играют:

— состояние физиологической гестационной гиперкоагуляции;

— эмбриотоксический эффект антагонистов витамина К, рекомендуемых в качестве препаратов первого ряда у пациентов с искусственными клапанами, т.к. варфарин проходит через плаценту и повышает риск раннего выкидыша, эмбриопатий (назальная гипоплазия, ходродисплазии, атрофия зрительного нерва, микроцефалия, отставание в умственном развитии) и преждевременных родов в 4-10% наблюдений.

Распространенность эмбриопатий до сих пор дискутируется: суммарный риск колеблется ~5% у пациенток, получавших антагонисты витамина К между 6-й и 12-й нед. беременности, тогда как в ряде сообщений дается более низкий риск фетопатий и рассматривается их связь с дозой препарата. Так, мета-анализ, в который было включено 494 беременности у женщин с искусственными механическими клапанами сердца продемонстрировал, что, если пациентка принимала варфарин в дозе 5 мг и менее, то в 13,4% наблюдались осложнения со стороны плода, среди которых в 4-х случаях (0,9%) были эмбриопатии. Осложнения со стороны матери встречались относительно редко: кровотечения 3,4%, ТЭО 1,8%. В случае приема женщиной варфарина в дозе более 5 мг (33 беременности), осложнения со стороны плода прогрессивно возрастали (82%, из них 2 случая варфарин-зависимых эмбриопатий), осложнений со стороны матери не было, по-видимому из-за небольшого числа наблюдений [49, 50].

Необходимо помнить о том, что для пациенток с искусственными клапанами сердца характерны преждевременные роды и фетоплацентарная недостаточность, что может потребовать экстренного родоразрешения. При ургентной акушерской ситуации (отслойка плаценты, экстренное кесарево сечение) у женщин, получающих антикоагулянты, может развиться катастрофическое кровотечение. Варфарин характеризуется пролонгированным эффектом, который нельзя быстро прекратить. Эффект при

назначении витамина К достигается только в течение 24 ч. Немедленное замещение витамин К-зависимых факторов свертывания крови возможно только при использовании свежезамороженной плазмы, однако у плода уровень этих факторов восстанавливается только через 7-9 дней после отмены варфарина.

У пациенток с протезированными клапанами целевое МНО не отличается от такого вне беременности и дозы варфарина обычно не меняются. В зависимости от позиции протеза клапана показаны цифры МНО — 2,0-3,5. Следует подчеркнуть, что целевые значения МНО от 2,0 до 3,0 во время беременности могут быть адекватными только у пациенток с более низким риском тромбозов, тогда как у женщин с протезами первого поколения и/или дополнительными отягощающими факторами (ТЭО в анамнезе, нарушениями сердечного ритма, наличием тромба в полости сердца и др.) стоит добиваться более высокого уровня антикоагуляции (МНО — 2,5-3,5).

Варфарин при совместном приеме с другими лекарственными препаратами может усиливать или ослаблять свое действие (табл. 15).

Главным осложнением со стороны матери при использовании варфарина являются кровотечения. ФР развития кровотечения служат:

- интенсивное воздействие антикоагулянтов;
- сопутствующие заболевания;
- применение других препаратов;
- неточное следование инструкции по применению варфарина.

Признаки кровотечения при лечении антикоагулянтами:

- кровь в стуле и моче;
- образование синяков;
- необычно обильные носовые кровотечения/кровоточивость десен;
- кровотечения из патологических образований (опухоль, язва и др.).

При назначении варфарина должны также учитываться судебно-медицинские аспекты, т.к. фирма — производитель варфарина указывает его как препарат, противопоказанный при беременности.

Альтернативой варфарину может быть НФГ, который не проникает через плаценту, но длительная гепаринотерапия во время беременности трудно осуществима и значительно увеличивает риск ТЭО для матери. Так, по данным ряда авторов, у беременных с искусственными клапанами сердца в случае применения НФГ в течение всего периода беременности в 23,8% наблюдались выкидыши и в 42,9% — выкидыши и гибель плода; при его применении с 6-й по 12-ю нед. беременности — у 3,4% эмбриопатии, у 24,8% — выкидыши и у 26,5% женщин — выкидыши и гибель плода. Со стороны матери при использовании НФГ в течение всего периода беременности

Таблица 15

Эффекты взаимодействия варфарина с лекарственными препаратами

Усиление активности	Снижение активности
Аллопуринол	Антациды
Амиодарон	Антигистаминные Препараты
Анаболические стероиды	Барбитураты
Аспирин	Галоперидол
Макролиды	Оральные контрацептивы
Ципрофлоксацины	Сукральфат
Омепразол	Холестирамин
H ₂ -блокаторы	Циклоспорин
Симвастатин	
Стрептокиназа	
Сульфаниламиды	
5-НОК	
Фторхинолоны	
Тиреоидные гормоны	

у 33,3% имели место ТЭО, смертность достигала 15%. Если НФГ назначали с 6-й по 12-ю нед. беременности, то ТЭО развивались в 9,2%, смертность составила 4,2% [51, 52].

Следует подчеркнуть, что при принятии решения о применении НФГ у беременных с протезированными клапанами сердца надеяться на успех можно только при выборе адекватной (лечебной!) дозы препарата и регулярного контроля состояния системы гемостаза. Хотя терапевтическая доза НФГ подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза, для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с протезированными клапанами сердца этого может оказаться недостаточно, поэтому у таких пациенток необходимо добиваться удлинения АЧТВ примерно в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

Противопоказаниями к назначению НФГ являются:

- исходная глубокая гипокоагуляция;
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки;
- неконтролируемая АГ;
- ИЭ;
- острое внутреннее кровотечение;
- желудочно-кишечное или почечное кровотечения давностью до 10 дней;
- геморрагический диатез;
- обширные хирургические вмешательства и травмы давностью до 10 дней;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- травма или операция на головном или спинном мозге до 2-х мес.;
- подозрение на расслаивающуюся аневризму аорты;

- острый панкреатит;
- диабетическая ретинопатия;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- варикозное расширение вен пищевода;
- острый перикардит;
- аллергические реакции в анамнезе.

При длительном применении НФГ возможно развитие таких тяжелых осложнений как:

- иммунная тромбоцитопения (на 3-15 сут. лечения гепарином);
- некроз кожи;
- алопеция;
- остеопороз (при длительном применении);
- гиперкалиемия;
- феномен отмены (“рикошетные” тромбозы).

НМГ, представляющие собой фракции или фрагменты гепарина, обладают большей активностью ингибирования фактора Ха, они меньше инактивируют тромбин, поэтому практически не влияют на время свертывания крови — протромбиновое время (ПВ), что снижает риск кровотечений. Препараты этой группы отличаются более длительным действием, высокая биодоступность, меньшая частота осложнений, отсутствие потенцирования агрегации тромбоцитов. Важно отметить, что НМГ не влияют на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ, ПВ, МНО. Для контроля терапии НМГ используется определение анти-Ха-активности и динамическое определение маркеров тромбофилии: D-димера, комплексов тромбин-анти тромбин, фрагментов протромбина F1+2. Вследствие усиленного клиренса и увеличения объема распределения, НМГ во время беременности должен назначаться 2 раза/сут. с целевыми значениями анти-Ха-активности 0,8-1,2 Ед./мл через 4-6 ч после введения дозы.

Таким образом, у беременных с искусственными клапанами сердца возможно применение одного из рекомендуемых режимов антикоагулянтной терапии, выбор которого определяется индивидуально:

1. С наступлением беременности продолжить прием варфарина, если суточная доза препарата не превышает 5 мг при достижении терапевтических значений МНО. При митральной позиции протеза МНО составляет 2,5-3,5; при аортальной — 2,0-3,0. Контроль МНО целесообразно осуществлять 1 раз в 5-7 дней. За 36 ч до родов рекомендован перевод на НФГ под контролем АЧТВ, уровень которого должен быть увеличен в 1,5-2,0 раза. Введение НФГ прекращают за 4-6 ч до родов и возобновляют его введение через 4-6 ч — после родов (класс доказательности II A, уровень доказательности C).

2. В случае приема варфарина в дозе более 5 мг в сут., с наступления беременности до 12-13 нед. целесообразно назначение НМГ подкожно дважды в день в терапевтической дозировке. Первая доза рассчитывается исходя из веса беременной: далтепарин 100

МЕ/кг, эноксапарин 1мг/кг. Через 4-6 ч после подкожного введения НМГ проводят контроль анти-Ха активности плазмы, с последующим ежедневным его контролем до достижения целевого уровня — 0,8-1,2 Ед./мл. В случае достижения целевого уровня анти-Ха активности его оценка в последующем проводится каждую неделю (класс доказательности I, уровень доказательности C). Возможно также внутривенное постоянное введение НФГ при контроле АЧТВ дважды в сут. (увеличение в 1,5-2,0).

С 12-13 нед. до 36 нед. беременности рекомендован перевод пациентки на варфарин в дозе достижения целевого уровня МНО. С 36-ой нед. беременности — перевод на НМГ дважды в сут. (при достижении целевых значений анти-Ха активности 0,8-1,2 Ед./мл, контролируется еженедельно) или НФГ при контроле АЧТВ дважды в сут. (в пределах 1,5-2,0) (класс доказательности IIa, уровень доказательности B).

НФГ отменяют за 4-6 ч до планируемых родов, НМГ отменяют за 12 ч до планируемых родов (класс доказательности I, уровень доказательности C).

В случае экстренного родоразрешения у пациентки, продолжающей прием варфарина, показано оперативное родоразрешение, для уменьшения геморрагических осложнений, как со стороны матери, так и плода. Перед экстренным родоразрешением вводится свежемороженая плазма и только после достижения МНО <2,0, возможно проведение кесарева сечения.

Введение НМГ возобновляют через 12 ч, НФГ — через 4-6 после родов, если нет риска геморрагических осложнений, одновременно начинают насыщение варфарином, при достижении целевых значений МНО — отменяют НМГ или НФГ (класс доказательности I, уровень доказательности C).

Смену антикоагулянтной терапии рекомендовано осуществлять в стационарных условиях.

Назначение варфарина после родов осуществляется на 2-3 сут. при отсутствии повышенной кровоточивости и продолжении лечения НМГ/НФГ. Отмену НМГ/НФГ осуществляют при достижении целевых значений МНО, которое определяют еженедельно.

Рутинное сочетание антикоагулянтов с приемом аспирина, обладающего неконтролируемым анти-тромбоцитарным эффектом, при снижении числа ТЭО увеличивает число геморрагических осложнений в 3 раза, что, по-видимому, делает не вполне обоснованным сочетанное использование антикоагулянтов с анти-тромбоцитарными препаратами [53].

Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными. Наличие в анамнезе синдрома потери плода, тяжелых акушерских осложнений (тяжелых форм ПЭ, тяжелой плацентарной

недостаточности, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты), ТЭО служат показанием к исследованию на генетические формы тромбофилии и АФС. Кроме того, следует помнить о том, что ряд пороков сердца могут существовать в рамках первичного синдрома, а некоторые состояния (в том числе ИЭ, являющийся частым показанием для протезирования клапанов сердца) могут индуцировать развитие вторичного АФС. Наличие врожденных и/или приобретенных тромбофилий может быть одной из причин, объясняющих неудачи антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца, резистентность к варфарину, “плавающие” показатели системы гемостаза и трудности с подбором адекватной дозы противотромботических препаратов. Именно у таких больных особое значение имеет подбор антикоагулянтов и контроль анти тромботической терапии по маркерам тромбофилии (D-димер, тромбин-анти тромбин, F1+2).

8. Проплап митрального клапана

ПМК — патологическое прогибание одной или обеих створок митрального клапана в полость ЛП во время систолы ЛЖ. В результате ПМК развивается недостаточность митрального клапана с регургитацией части крови в полость ЛП. Регургитация возникает не всегда; степень ее может быть различной.

Частота ПМК составляет 4–5% в общей популяции, среди женщин и лиц молодого возраста гораздо чаще — 17–38%.

Этиологическими факторами ПМК являются:

- Наследственные болезни: СМ, СЭД, синдром LEOPARD, эластическая псевдоксантома, несовершенный остеогенез, синдром Хольта-Орама, синдром Ларсена, синдром Нунан, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера и др.
- Болезни миокарда: миокардит, миокардиодистрофия, ИБС, кардиомиопатия (КМП).
- ВПС: ДМЖП, ДМПП, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло, ОАП, коарктация аорты, стеноз устья аорты, стеноз устья ЛА, двустворчатый аортальный клапан.
- Системные заболевания соединительной ткани: СКВ, дерматомиозит, узелковый полиартериит.
- Ревматическая лихорадка, ИЭ, травма грудной клетки, миксома ЛП.

Развитию ПМК способствуют такие физиологические и/или патологические состояния как тахикардия, гиповолемия, снижение венозного возврата, которые ведут к уменьшению полости ЛЖ и относительному преобладанию площади хордально-створчатого аппарата над площадью клапанного кольца.

В подавляющем большинстве случаев беременность у женщин с ПМК протекает благоприятно

и заканчивается нормальными родами. Вместе с тем, в ряде случаев могут развиваться осложнения, одно из которых — гемодинамически значимая митральная регургитация, как правило, связанная с прогрессированием миксоматозной дегенерации створок клапана. Прогрессирование митральной регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически и клинически значимый может происходить у беременных с глубоким пролабированием створок и значительной митральной регургитацией. Основными клиническими проявлениями осложненного течения ПМК являются легочная гипертензия и правожелудочковая СН. Вследствие растяжения ЛП возможны предсердные аритмии, способствующие образованию пристеночных тромбов — источников ТЭО. Выраженная митральная регургитация может стать причиной внезапной смерти, она также увеличивает риск развития ИЭ.

При ПМК ведение беременных зависит от выраженности гемодинамических расстройств и осложнений. При упорных жалобах показана седативная терапия, в том числе соли магния (доказательная база отсутствует), высокоселективные β-АБ.

9. Синдром Марфана

СМ относится к наследственным заболеваниям соединительной ткани, передается по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и встречается в популяции достаточно редко — 1:10000.

Течение беременности при СМ имеет высокий риск развития тяжелых и фатальных осложнений со стороны матери и плода. С одной стороны, физиологическое снижение ОПСС и рефлекторное повышение сердечного выброса являются благоприятными факторами при ПМК с регургитацией. С другой стороны, увеличение ОЦК при выраженной митральной регургитации, может способствовать развитию острой левожелудочковой недостаточности и угрожающих жизни аритмий. По мере увеличения сроков гестации нарастает риск развития фатальных осложнений: в III триместре беременности и в раннем послеродовом периоде увеличивается риск формирования аневризмы аорты, разрыва и/или расслоения уже существующей аневризмы аорты и возникновения ИЭ. Расслоение аневризмы аорты во время беременности связано с увеличением ОЦК, ортоккавальной компрессией и гормональными изменениями. Для диагностики аневризмы аорты во время беременности не реже 1 раза/мес., перед родами и в раннем послеродовом периоде выполняют ЭхоКГ. Частота расслоения аорты у беременных составляет около 1% при её диаметре менее 40 мм и 10% — у пациенток высокого риска (диаметр аорты более 40 мм, быстрая дилатация или расслоение её восходящего отдела в анамнезе).

Пациентка с СМ до наступления беременности должна быть тщательно обследована, включая оценку диаметра всех визуализируемых при ЭхоКГ отделов аорты, анализ клапанной функции и сократимости миокарда. Пациентка и ее партнер должны быть проинформированы о возможном риске материнских осложнений, а также о высокой возможности генетической передачи заболевания. При наличии у одного из родителей СМ риск этого заболевания у ребенка составляет 50%, а при заболевании обоих родителей — 100%. Ранее считали, что материнская смертность при СМ составляет 50%, в последнее время показано, что при диаметре аорты <4 см прогноз беременности и родов более благоприятный. При диаметре корня аорты более 40 мм решение о планировании беременности принимается индивидуально при информировании женщины об имеющихся рисках и возможных альтернативах (усыновление, суррогатное материнство и др.).

Наблюдение за беременными с СМ осуществляется ежемесячно (при показаниях — чаще) с проведением мониторинга развития плода (особенно на фоне приема женщиной β -блокаторов). У беременных с нормальными размерами аорты посещение специалистов осуществляется ежемесячно с проведением ЭхоКГ-исследования 1 раз в триместр и до родов. При диаметре аорты более 40 мм, прогрессирующей ее дилатацией, хирургическом лечении расслаивания или разрыва аорты в анамнезе, ЭхоКГ-исследование осуществляется каждые 4–6 нед.

Максимальный риск расслоения аорты отмечается в третьем триместре беременности, во время родов и в течение одного месяца после родов. В случае расслаивания аорты после 32 нед. беременности и при условии жизнеспособности плода рекомендуется проведение кесарева сечения и одновременное восстановление целостности аорты. На сроках беременности от 28 до 32 нед. выбор тактики лечения определяется состоянием плода. При развитии дистресс-синдрома у плода рекомендуется срочное кесарево сечение, при отсутствии тяжелой клинической картины расслаивания аорты — пролонгирование беременности до максимально возможного срока.

Медикаментозная терапия представлена β -АБ (метопролол, бисопролол), которые уменьшают сердечный выброс и, тем самым, прогрессирование дилатации аорты с риском ее расслоения, используют также соли магния.

Роды естественным путем возможны у женщин без выраженной патологии ССС и при диаметре аорты, не превышающем 4 см. Беременность и роды у таких женщин проходят, как правило, без серьезных осложнений для матери и плода. Методом выбора при обезболивании родов у рожениц с СМ следует считать эпидуральную анальгезию. Когда диаметр

корня аорты >5,5 см или увеличивается за время беременности более чем на 1 см, необходимо досрочное родоразрешение, даже при отсутствии каких-либо субъективных симптомов. Существует мнение, что у таких женщин следовало бы производить хирургическую коррекцию аневризмы аорты во время беременности даже при отсутствии каких-либо угрожающих симптомов, поскольку при расширенной аорте они могут появиться в любой момент.

10. Синдром Элерса-Данлоса

СЭД представляет собой группу врожденных нарушений соединительной ткани, которые различаются между собой по клиническим, генетическим и биохимическим параметрам. Для подгруппы сосудистых нарушений СЭД характерно развитие ВС из-за спонтанного разрыва артерий или вследствие травмы. Для беременных с сосудистым и классическим СЭД типами беременность может вызывать серьезные осложнения со стороны внутренних органов, включая спонтанные разрывы артерий и вен, ПМК, перфорацию кишечника, расслаивание аорты, пневмоторакс и разрыв матки. Акушерские осложнения включают спонтанный аборт, симфизеопатию, разрывы внутренних органов (ЖКТ, матки), истмико-цервикальную недостаточность, выпадение матки, преждевременное излитие околоплодных вод, разрывы мягких тканей и послеродовые кровотечения. Вследствие истмико-цервикальной недостаточности и преждевременного излития околоплодных вод возрастает риск преждевременных родов.

Наблюдение. Пациентки нуждаются в тщательном, начиная со 2-го триместра беременности, ультразвуковом обследовании внутренних органов с периодичностью 1 раз в 4–6 нед. Учитывая вероятность развития фатальных осложнений и высокую материнскую летальность (до 20%), со срока 32 нед. беременности рекомендуется госпитализация, у беременных с СЭД IV типа возможно применение целипролола, учитывая очень высокий риск расслоения стенки аорты и благоприятный эффект, установленный у небеременных пациенток [54]. Пациенткам с СЭД показано раннее родоразрешение (до 32 нед. беременности) или прерывание беременности.

11. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром

Частота острого коронарного синдрома (ОКС) оставляет 3–6 случаев на 100 тыс. беременных. Факторами риска заболевания являются АГ, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия, СД, курение и др. Материнская смертность при ОКС составляет 5–10%, детская смертность тесно связана с материнской и составляет около 9%.

Диагностические критерии ОКС у беременных соответствуют общепринятым: болевой синдром

в грудной клетке, изменения на ЭКГ и наличие биохимических маркеров некроза миокарда. Необходимо иметь в виду, что наличие отрицательного зубца Т на ЭКГ часто отмечается при беременности и не связано с ИБС, но увеличение содержания тропонина Т является маркером ОКС.

ИМ чаще возникает в третьем триместре беременности и в 40% его причиной является атеросклероз с сопутствующим тромбозом коронарных артерий (или без такового) [55]. Реже (до 27%) к развитию ИМ приводит спонтанная диссекция коронарной артерии, чаще возникающая в родах (50%) и послеродовом периоде (34%) [56]. Развитие этого осложнения обусловлено повышенным содержанием прогестерона, вызывающего биохимические и структурные изменения сосудистой стенки, в том числе снижение нормальной складчатости эластичных волокон, фрагментацию ретикулярных волокон и уменьшение содержания кислых мукополисахаридов [57]. Тромбоз коронарных артерий без проявлений атеросклероза является редкой причиной ИМ у беременных (8%). Развитие тромбоза связано с гиперкоагуляцией, характерной для беременных, реже — с другими факторами (снижением содержания тканевого активатора плазминогена), увеличением быстросействующего тканевого активатора плазминогена, а также с наследственными тромбофилиями и т.д.). Использование метилэргометрина в послеродовом периоде может вызывать спазм и ишемию миокарда.

Наблюдение. Пациентка с ОКС должна быть немедленно переведена в специализированный центр для проведения диагностической ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства [58]. Отмечено, что выживаемость увеличивается при использовании транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБА), которая безопасна в отношении матери и плода и показана при поражении одной коронарной артерии с сохраняющейся ишемией миокарда. Использование стентов с покрытием у беременных малоизучено, считают, что не желательно совместное использование таких стентов с антитромбоцитарной терапией. Безопасность применения аспирина у беременных соответствует классу С, возможно использование производных тиенопиридинов — клопидогрела или тиклопидина (риск категории В), в том числе — у женщин после проведения ТБА, но без последующего стентирования коронарной артерии.

При ОКС без подъема сегмента ST и стабильном клиническом состоянии рекомендуется выжидательная тактика с использованием медикаментозной терапии. В случае рецидивирующей диссекции коронарной артерии следует рассмотреть возможность преждевременных родов с оценкой жизнеспособности плода.

Результаты аортокоронарного шунтирования у беременных с ОКС неудовлетворительны и связаны с высокой смертностью.

Из медикаментозной терапии по показаниям у пациенток с ИМ возможно использование нитратов (нитроглицерин — риск категории В, изосорбид динитрат — риск категории С) с тщательным титрованием дозировки для исключения артериальной гипотензии и снижения маточно-плацентарного кровотока.

Показаниями к прерыванию беременности или досрочному родоразрешению являются: сохраняющаяся после ТБА стенокардия; злокачественные аритмии, устойчивые к проводимой терапии; левожелудочковая СН (кардиальная астма, отёк лёгких, кардиогенный шок).

Родоразрешение осуществляется как через естественные родовые пути, так и оперативным путем. Родоразрешение через естественные родовые пути позволяет избежать потенциальных рисков, связанных с анестезией, относительно безопасно при условии стабильного состояния гемодинамики больной.

Оперативное родоразрешение осуществляется как под общей, так и под регионарной (чаще всего) анестезией с мониторингом ЭКГ и АД, пульсоксиметрией [59].

12. Дилатационная кардиомиопатия

ДКМП — диффузное поражение миокарда с расширением полостей сердца и резким снижением его сократительной функции, уменьшением сердечного выброса, возникновением застойной СН. ДКМП относят к гетерогенной группе приобретенных и наследственных заболеваний. Они составляют ~60% всех КМП.

Установить этиологию заболевания часто не удается. Придают значение вирусам (гриппа, Коксаки и др.), вызывающим скрыто протекающий миокардит с переходом в КМП, токсическому воздействию алкоголя, СД.

Беременность отягощает течение ДКМП и способствует возникновению осложнений. Как и при других формах КМП, протекающих со снижением сократительной функции сердца, увеличение ОЦК, характерное для беременных, является основополагающим фактором, вызывающим (или усугубляющим) клинически выраженную СН. Развитие СЗРП зависит от ФК СН матери, преждевременные роды отмечаются в 40%.

Если ДКМП была диагностирована до беременности, то женщине следует рекомендовать от нее воздержаться даже при отсутствии клинических симптомов. Пациентки с ДКМП должны быть проинформированы о высоком риске ухудшения состояния во время беременности или после родов. При наступлении беременности и отказе от её прерывания, ФВ менее 40% пациентка нуждается в наблюдении в специализированном акушерском роддоме, а при ФВ менее 20% — в прерывании беременности. Прово-

дится лечение СН диуретиками (тиазидными или петлевыми), сердечными гликозидами (дигоксин), кардиоселективными β -АБ, при необходимости антиаритмическими средствами. У пациенток с аритмиями в зависимости от срока беременности необходимо предусмотреть назначение НМГ или антагонистов витамина К.

Родоразрешение осуществляется при стабилизации основных параметров гемодинамики или по витальным показаниям со стороны матери под эпидуральной, спинально-эпидуральной анестезией или общим наркозом [60]. Регионарная анестезия позволяет избежать депрессии миокарда и увеличения преднагрузки, поддерживать нормоволемию и адекватный маточно-плацентарный кровоток, безопасна в отношении матери и плода.

13. Гипертрофическая кардиомиопатия

ГКМП относится к заболеваниям неизвестной этиологии, хотя ~ у 50% семей пациентов с ГКМП идентифицированы >50 мутаций в локусах генов, контролирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу.

Точных эпидемиологических данных о распространенности заболевания нет, считают, что в популяции ГКМП встречается в 0,02-0,05% случаев.

Выделяют две основные формы ГКМП — обструктивную, которая встречается у ~25% больных и необструктивную.

Клинические проявления заболевания зависят от степени диастолической дисфункции ЛЖ и проявляются одышкой, пресинкопальными и синкопальными состояниями, симптомами ишемии миокарда вследствие уменьшения перфузионного давления в коронарных артериях, аритмиями (политопной экстрасистолой, парасистолой, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардией) и блокадами сердца. При планировании беременности пациенткам с ГКМП и обструкцией выносящего тракта ЛЖ с наличием синкопальных состояний и/или сложных аритмий целесообразно решить вопрос о хирургической коррекции ГКМП.

Беременность, как правило, не усугубляет гемодинамические расстройства при этой патологии сердца. Это объясняют тем, что физиологическое снижение ОПСС компенсируется физиологическим увеличением ОЦК, а сократимость миокарда может не меняться. Однако гемодинамические и нейрогуморальные факторы гестационного периода могут провоцировать или усугублять нарушения сердечного ритма и проявления СН. Если ГКМП диагностирована до беременности или в сроки до 12 нед., а также при подозрении на ГКМП, женщина должна быть госпитализирована в кардиологическое отделение с целью уточнения диагноза, решения вопроса

о пролонгировании беременности и, в случае необходимости, лечения.

При необструктивной ГКМП (неосложненной, а также при обструктивной, но с низкой степенью обструкции выносящего тракта ЛЖ) пролонгирование беременности может быть разрешено при условии постоянного наблюдения кардиологом (не реже 1 раза/мес.). Госпитализация осуществляется в сроки, рекомендованные для всех пациенток с ССЗ, при необходимости — чаще. Роды через естественные родовые пути.

При средней степени обструкции выносящего тракта ЛЖ вопрос о вынашивании беременности решается индивидуально: необходимо постоянное наблюдение кардиолога (терапевта) и акушера-гинеколога. Сроки госпитализации те же, а также в любой срок при ухудшении состояния и развитии осложнений. Роды проводят через естественные родовые пути с исключением потуг.

При тяжелой степени обструкции выносящего тракта ЛЖ (градиент давления — 50 мм рт.ст. и выше) вынашивание беременности и роды категорически противопоказаны. При отказе женщины от прерывания беременности показана госпитализация практически на весь срок беременности. Родоразрешение проводят путем операции кесарево сечение. Из-за опасности периферической вазодилатации и артериальной гипотензии с осторожностью должна быть использована эпидуральная анестезия.

Медикаментозное лечение пациенток с манифестной ГКМП осуществляется β -АБ или верапамилом под контролем ЧСС и АД, т.к. чрезмерное снижение АД может привести к уменьшению маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода. При неэффективности медикаментозной терапии и манифестной аритмии показано хирургическое лечение — абляция МЖП, при которой достаточно часто развивается полная поперечная блокада, требующая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

14. Рестриктивная кардиомиопатия

Рестриктивная (*restrictio* — ограничение) кардиомиопатия (РКМП) — первичное или вторичное поражение сердца, при котором ведущим механизмом выступает нарушение диастолической функции желудочков и СН носит диастолический характер. Утолщение эндокарда или инфильтрация миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов, компенсаторной гипертрофией и фиброзом, что приводит к нарушению функций предсердно-желудочковых клапанов; стенки желудочков становятся нерастяжимыми, повышается давление наполнения желудочков. Распространение процесса на проводящую систему сердца ведет к возникновению аритмий.

Заболевание наблюдается достаточно редко и связано, в основном, с инфильтративными поражениями миокарда (амилоидоз, гемохроматоз), эндомиокардиальным фиброзом, эозинофильным эндомиокардитом Леффлера, рассматривают воздействие ионизирующей радиации, лекарственных средств (антрациклиновая интоксикация).

Беременность при данном заболевании категорически противопоказана.

15. Перипартальная кардиомиопатия

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) достаточно редкое — 1 на 3000-4000 беременностей, но крайне тяжелое заболевание, в большинстве случаев имеющее неблагоприятный прогноз. Факторами риска считают многоплодную беременность и рождение нескольких детей, семейный анамнез, этническую принадлежность, курение, СД, АГ, ПЭ, неадекватное и несбалансированное питание, старший или подростковый возраст матери, длительное лечение агонистами β -адренорецепторов.

Считают, что в развитии ПКМП могут принимать участие различные этиологические механизмы — инфекция, воспаление в том числе с аутоиммунным компонентом.

Клинически ПКМП в конце беременности или в первые месяцы после родов манифестирует с симптомами СН с систолической дисфункцией ЛЖ. ПКМП следует подозревать у всех женщин, состояние которых после родов медленно возвращается к исходному (т.е. до беременности). Часто развивается острая СН, имеются случаи угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Диагноз ПКМП устанавливают методом исключения других причин СН.

Медикаментозная терапия СН кардиоселективными β -АБ, (метопролол, бисопролол) в случае их переносимости. Во время беременности иАПФ, БРА и ингибиторы ренина противопоказаны, после родов их можно использовать. Если лечение иАПФ необходимо во время кормления грудью, следует использовать беназеприл, каптоприл или эналаприл. С целью снижения после нагрузки могут применяться гидралазин и нитраты. Диуретики (фуросемид и гидрохлортиазид) используют преимущественно при наличии застоя крови в малом круге кровообращения, поскольку препараты этой группы могут вызвать уменьшение плацентарного кровотока. Антагонисты альдостерона также можно применять при данной патологии в послеродовом периоде. Данные об использовании эплеренона во время беременности отсутствуют. Результаты небольшого проспективного рандомизированного пилотного исследования подтверждают гипотезу о том, что присоединение бромкриптина к стандартной терапии СН оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса левого

желудочка и клинический исход у женщин с тяжелой острой ПКМП.

Для инотропной поддержки используют допамин и левосимендан. В случае необходимости инотропной поддержки, которая возникает, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, возможно проведение интрааортальной баллонной контрпульсации и искусственного ЛЖ. У значительной части больных ПКМП функция ЛЖ улучшается или нормализуется в течение первых 6 мес. после установления диагноза.

Если у женщины сохраняются симптомы СН и тяжелая дисфункция ЛЖ через 6 мес. после установления диагноза, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, а длительность комплекса QRS составляет >120 мс, большинство врачей рекомендуют ресинхронизирующую терапию или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Трансплантация сердца обоснована в тех случаях, когда использование механических вспомогательных устройств невозможно или нежелательно, а также, если состояние пациентки не улучшается через 6-12 мес. после начала механической поддержки.

После родов и стабилизации гемодинамики проводится стандартная терапия по поводу СН. Сразу после родов антикоагулянты следует применять осторожно, однако после прекращения кровотечения их применение обосновано у пациенток с очень низкой ФВЛЖ, учитывая высокий риск развития периферических тромбоэмболий, в том числе в сосуды головного мозга, и образования тромба в ЛЖ. В качестве антикоагулянтной терапии используют НМГ под контролем уровня анти-Ха или антагонисты витамина К.

Новорожденных наблюдают в течение 24-48 ч для исключения гипогликемии, брадикардии и подавления функции системы дыхания. Мониторирование массы тела ребенка в первые 4 нед. после родов имеет ключевое значение для выявления дисфункции почек.

При стабильной гемодинамике и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути под эпидуральной анестезией. Необходимо постоянное мониторирование показателей гемодинамики. Женщинам с выраженной СН и нестабильной гемодинамикой показано неотложное родоразрешение независимо от срока гестации. В таких случаях рекомендуется кесарево сечение под комбинированной спинальной и эпидуральной анестезией.

Учитывая высокие метаболические потребности, связанные с лактацией и кормлением грудью, может обсуждаться подавление лактации.

Прогноз и повторные беременности. При повторных беременностях риск рецидива ПКМП составляет 30-50%. В случае нормализации ФВ повторная беременность не рекомендуется.

Таблица 16

**Классификации антиаритмических лекарственных препаратов
по безопасности для плода (FDA, США, 2014; модификация ЕОК, 2011)**

Категории	Определение	Антиаритмические препараты
Категория А	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода.	
Категория В	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен.	Соталол
Категория С	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была исследована в рандомизированных, контролируемых исследованиях или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности.	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, пропафенон, лидокаин, флекаинид, ибутилид, бисопролол, пропранолол, метопролол, верапамил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
Категория Д	В экспериментальных клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С.	Фенитоин, амиодарон, атенолол
Категория Х	Опасное для плода средство: негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.	

Примечание: не должны применяться у беременных отечественные антиаритмики аллапинин, этмозин, этацин и антиаритмический препарат III класса дронедарон.

16. Тактика ведения беременных с нарушениями сердечного ритма и проводимости

Нарушение сердечного ритма — это изменение основных электрофизиологических свойств сердца (автоматизма, возбудимости, проводимости), ведущее к нарушению координированного сокращения всего сердца или его отделов и проявляющееся изменением частоты, регулярности ритма сердца и проведения возбуждения по проводящей системе сердца.

В связи с тем, что во время беременности у женщины происходит ряд физиологических гемодинамических, метаболических и гормональных изменений, она становится более уязвимой к появлению нарушений ритма сердца. В большинстве случаев аритмии развиваются у матери, однако иногда они отмечаются у плода и также могут потребовать лечения.

Основными направлениями в ведении беременных с нарушениями ритма сердца являются диагностика и лечение заболеваний ССС, органов дыхания, дисфункции щитовидной железы, а также коррекция электролитных нарушений и других патологических состояний, способствующих развитию аритмий сердца. Кроме того, для предотвращения нарушений сердечного ритма необходимо выявить и устранить факторы, которые могут провоцировать её: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки (ощущение беспокойства, тревоги, страха и т.д.). Во многих случаях выполнение вышеперечисленных мер оказывается достаточным для профилактики или купирования ряда аритмий либо для существенного снижения выраженности их клинических проявлений.

Так как практически нет абсолютно безопасных для плода антиаритмиков фармакотерапия нарушений ритма сердца у беременных должна проводиться по строгим клиническим показаниям, как правило, только при гемодинамически значимых или жизнеопасных аритмиях.

Согласно принятой в США классификации, рекомендованной Управлением по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) [61], антиаритмические препараты, применяемые у беременных, можно разделить на 5 категорий (табл. 16).

16.1. Экстрасистолия

Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия — наиболее часто диагностируемое у беременных нарушение ритма сердца. У многих из них она протекает бессимптомно и определяется только при плановой регистрации ЭКГ или при длительном мониторировании ЭКГ по Холтеру.

Однако у части пациенток экстрасистолия может проявляться ощущениями перебоев в работе сердца, дискомфортом в грудной клетке, тревогой и беспокойством. Выявление патологических факторов, способствующих развитию нарушений ритма сердца, коррекция психоэмоционального статуса позволяют устранить или в значительной степени уменьшить субъективные ощущения, что часто предотвращает необходимость медикаментозной антиаритмической терапии.

В подавляющем большинстве случаев наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии не являются противопоказанием к естественным родам

Таблица 17

**Купирование НЖТ с неустановленным механизмом развития во время беременности
(адаптировано из 2015ACC/АНА/НRS, part pregnancy)**

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Вагусные пробы, а при их неэффективности — в/в аденозин*.	I	C
Синхронизированная ЭИТ при гемодинамической нестабильности, когда вагусные пробы и аденозин неэффективны.	I	C
В/в метопролол** или пропранолол**, когда аденозин неэффективен или противопоказан.	Ila	C
В/в верапамил**, дилтиазем**, когда аденозин, бета-блокаторы неэффективны или противопоказаны.	Ilb	C
В/в новокаиамид.	Ilb	C
В/в амиодарон при жизнеопасной НЖТ, когда другая терапия неэффективна или противопоказана.	Ilb	C

Примечания: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, * — ЭИТ должна быть готова к применению, когда нельзя исключить синдром WPW. Нецелесообразно введение АТФ (аденозина) у пациенток с бронхиальной астмой (могут вызвать бронхоспазм), ** — не должны применяться у больных с синдромом Wolf-Parkinson-White (WPW). ЭИТ должна быть готова к применению, когда нельзя исключить синдром WPW.

Сокращения: в/в — внутривенно, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

и не требуют медикаментозного лечения. Назначение антиаритмических препаратов, в первую очередь кардиоселективных β-АБ, показано в редких случаях при плохой субъективной переносимости экстрасистол, а также у беременных с желудочковой экстрасистолой и систолической дисфункцией ЛЖ (потенциально опасная желудочковая аритмия).

16.2. Наджелудочковые тахикардии

Наиболее часто встречающимися формами наджелудочковых тахикардий (НЖТ) у женщин во время беременности являются: пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ), АВ-реципрокная тахикардия при наличии дополнительных путей АВ-проведения (ПАВРТ) — синдром WPW, скрытые дополнительные пути проведения (ДПП). Реже у них регистрируются предсердные тахикардии, в основном при органическом поражении сердца. Беременность может спровоцировать развитие НЖТ или привести к учащению уже имевшихся пароксизмов. По стандартной ЭКГ трудно дифференцировать различные виды НЖТ (тахикардия с узкими комплексами QRS — менее 0,12 сек), поэтому предлагается следующий алгоритм их купирования (табл. 17): НЖТ с нестабильной гемодинамикой (сердечная астма, отёк лёгких, симптомная артериальная гипотензия): электроимпульсная терапия (ЭИТ), энергия первого разряда монофазного тока 100 Дж, если вагусные пробы и в/в введение аденозина неэффективны.

Когда пароксизм аритмии протекает без осложнений, лечение начинают с вагусных приемов (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса). Если вагусные приемы неэффективны, переходят к в/в введению антиаритмических препаратов:

— Аденозинтрифосфат (АТФ) — 10 мг или аденозин — 6 мг в/в быстро (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). При отсутствии эффекта можно повторно ввести через 2 мин АТФ (20 мг) или

аденозин (12 мг). Введение этих препаратов нередко сопровождается кратковременными ощущениями жара, покраснения лица и головной болью. На ЭКГ могут быть зафиксированы транзиторная преходящая синусовая брадикардия, СА и АВ.

— По мнению экспертов ESC, 2011г [4], 2015ACC/АНА/НRS [62, 63], в/в введение β-АБ (метопролол, пропранолол) менее эффективно, но безопаснее верапамила для купирования НЖТ у беременных (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности C).

— В/в введение верапамила в дозе 5-10 мг не менее чем за 2 мин под контролем АД относится к действиям второй линии при купировании НЖТ у беременных (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности C), т.к. описаны побочные эффекты у плода — брадикардия, гипотензия, блокады сердца и др. Возможно в/в введение новокаиамида (класс рекомендаций Ib) и, крайне редко, амиодарона (табл. 17).

— АТФ (аденозин) купирует ПАВУРТ и ортодромную ПАВРТ (скрытые ДПП) в 90% случаев. Предсердные тахикардии реже купируются вагусными приемами, АТФ (аденозином), β-АБ и верапамилем.

— При в/в введении АТФ (аденозина), верапамила, дилтиазема, β-АБ у больных с синдромом WPW может развиваться фибрилляция предсердий (ФП) с проведением большого количества импульсов на желудочки, поэтому должна быть доступна возможность быстрого выполнения ЭИТ.

Новокаиамид при в/в применении (скорость в/в инфузии 30-50 мг/мин) — хорошо переносимый и относительно безопасный препарат при беременности. Однако у 60-70% больных при его длительном пероральном приеме обнаруживаются антинуклеарные антитела, в 20-30% случаев возникает волчаночноподобный синдром. Поэтому длительный пероральный прием новокаиамида не используется.

Применение амиодарона во время беременности должно быть резко ограничено. Его можно назначать

Таблица 18

Профилактика НЖТ с неустановленным механизмом развития во время беременности
(адаптировано из 2015 ACC/AHA/HRS)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Перорально при НЖТ с выраженной клинической симптоматикой — дигоксин*, пропранолон Δ+, флекаинидΔ+, метопролол*, пропранолол*, соталол, верапамил*, дилтиазем*.	IIa	C
Катетерная абляция при НЖТ с выраженной симптоматикой, рефрактерной к медикаментозной терапии. Минимизировать воздействие рентгеновского облучения.	IIb	C
Пероральное применение амиодарона у больных с выраженной симптоматикой при рецидивирующей НЖТ, когда другая терапия неэффективна или противопоказана.	IIb	C

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, * — не должны применяться при невозможности исключения синдрома Wolf-Parkinson-White (WPW), Δ — при предсердных тахикардиях надо комбинировать с препаратами, ухудшающими проведение в АВ-узле, + — исключить ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность.

Сокращение: НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

только в случаях тяжело протекающих тахикардий и, в первую очередь, для лечения угрожающих жизни желудочковых тахикардий, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам, и отсутствии возможности проведения немедикаментозных методов лечения: катетерной абляции (КА), имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и т.д.

Рекомендации по профилактической терапии НЖТ с неустановленным механизмом развития во время беременности представлены в таблице 18.

16.2.1. Купирование и профилактическая антиаритмическая терапия отдельных видов НЖТ

16.2.1.1. Пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия

Предполагают, что самой частой причиной пароксизмальной НЖТ у беременных является re-entry в АВ-узле.

Купирование приступа ПАВУРТ:

- вагусные приемы,
- в/в АТФ (аденозин),
- в/в β-АБ.

В связи с тем, что эффективность АТФ (аденозина) высокая, необходимость в применении других антиаритмических препаратов в большинстве случаев отпадает. Возможно в/в использование дигоксина (поздно начинает действовать — через 60 мин), верапамила, пропафенона, новокаинамида. Следует помнить, что β-АБ нельзя вводить в сочетании с верапамилем или быстро друг за другом, потому что это может вызвать брадикардию или даже асистолию.

Тяжелые пароксизмы с нарушением гемодинамики: неотложная синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 100 Дж. ЭКС (чреспищеводная, трансвенозная) также высокоэффективна в купировании ПАВУРТ.

Если во время беременности возникают частые, плохо переносимые ПАВУРТ, рекомендуется назначение профилактической антиаритмической терапии. Длительный опыт безопасного применения

дигоксина у беременных и высокая эффективность при ПАВУРТ позволяют рассматривать его как один из основных препаратов для профилактики пароксизмов данной аритмии. Возможно использование β-АБ (пропранолол, метопролол, бисопролол). Однако их назначения надо избегать в I триместре беременности, так как возможно развитие у плода брадикардии, гипогликемии, гипотонии. Вместе с тем, проспективные рандомизированные исследования указывают на невысокую частоту этих осложнений по сравнению с плацебо [64].

В случае наличия противопоказаний или неэффективности дигоксина и вышеперечисленных β-АБ, целесообразно назначение соталола (необходимо контролировать продолжительность интервала QT).

16.2.1.2. АВ-реципрокная тахикардия

Пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (ПАВРТ) второй по частоте после ПАВУРТ вид пароксизмального наджелудочкового нарушения ритма сердца, обусловленный наличием дополнительных внеузловых путей предсердно-желудочкового проведения.

Формально купирование ортодромной (с узкими комплексами QRS — менее 0,12 сек) ПАВРТ похоже на таковое при приступе ПАВУРТ: вагусные приемы, в/в введение АТФ (аденозина), в/в введение β-АБ или верапамила (при наличии противопоказаний к β-АБ). Учитывая, что АТФ (аденозин) может вызвать ФП с проведением большого количества суправентрикулярных импульсов на желудочки (укорачивает рефрактерность предсердий), при использовании его для купирования ортодромной АВ-тахикардии у больных с синдромом WPW должна быть возможность быстрого проведения ЭИТ [65]. Безопасно применение АТФ (аденозина), β-АБ и верапамила только при “скрытых” ДПП.

В то же время, если ПАВУРТ конвертируется в ФП во время внутривенного введения β-АБ или

верапамила, в ряде случаев это может сопровождаться значительным увеличением частоты желудочковых сокращений вплоть до развития ФЖ. Поэтому наличие дефибриллятора во время их применения у больных с синдромом WPW так же считается обязательным [62]. Использование антиаритмиков IA (новокаинамид), IC (пропафенон) классов менее эффективно. Введение сердечных гликозидов для купирования НЖТ при синдроме WPW противопоказано [66].

Для купирования ПАВРТ, протекающей с очень высокой ЧСС и гемодинамическими нарушениями при неэффективности вагусных приемов или в/в введения аденозина, методом выбора является синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 100 Дж.

По данным 2015 ACC/AHA/ESC [62], для купирования антидромной тахикардии при синдроме WPW (тахикардия с широкими комплексами QRS — 0,12 сек и более) предпочтительнее антиаритмики, способные ухудшать проведение преимущественно через дополнительные пути проведения (новокаинамид, пропафенон). АТФ и аденозин при антидромной тахикардии не должны применяться: они могут вызвать ФП с высокой ЧСС.

В случае необходимости профилактической антиаритмической терапии рекомендуется использовать антиаритмические препараты, которые ухудшают проведение и/или увеличивают рефрактерность как в АВ-узле, так и в дополнительных путях проведения (пропафенон, соталол). β -АБ, верапамил и дилтиазем, наряду с сердечными гликозидами, не должны назначаться больным с синдромом WPW для профилактики пароксизмов ПАВРТ, потому что у ряда из них она может трансформироваться в ФП и, кроме того, ФП у них может развиться в будущем (риск индукции ФЖ). Профилактика приступов ПАВРТ β -АБ, верапамилом, дилтиаземом и сердечными гликозидами возможна только при “скрытых” ДПП [62, 66].

16.3. Предсердные тахикардии

Автоматическая, триггерная и реципрокная предсердные тахикардии объединяются термином “очаговая предсердная тахикардия” (ОПРТ), которая развивается преимущественно на фоне органических заболеваний сердца, электролитных нарушений, интоксикаций (дигиталисной, алкогольной). Прогноз больных с ОПРТ определяется, как правило, основным заболеванием.

ЭИТ с энергией первого разряда монофазного тока 100 Дж используется у больных с рефрактерной к фармакологической кардиоверсии или осложненной ОПРТ (артериальная гипотензия, СН, тяжелый ангинозный статус).

При стабильной гемодинамике для купирования или урежения высокой ЧСС в/в вводят β -АБ или

верапамил. Для урежения ЧСС можно использовать в/в введение сердечных гликозидов. Если пароксизм сохраняется, то он купируется в/в введением антиаритмиков IA (новокаинамид), IC (пропафенон) классов. АТФ (аденозин) редко купирует ОПРТ, но может помочь в дифференциальной диагностике НЖТ.

Больные с асимптомными, редкими, непродолжительными пароксизмами ОПРТ не нуждаются в лечении. Их надо обследовать с целью определения причины нарушения ритма сердца и попытаться устранить ее. Фармакотерапия или немедикаментозное лечение необходимы только больным с симптомными приступами аритмии, а также при ее хроническом течении. Учитывая высокую эффективность и небольшое количество осложнений, в настоящее время в лечении больных с НЖТ, в т.ч. и ОПРТ, предпочтение отдается интервенционным вмешательствам — катетерной аблации [66, 67], а не антиаритмическим препаратам. Эффективность профилактической антиаритмической терапии ОПРТ составляет 50-60%, а катетерная аблация около 90%. Эффективными в предупреждении повторных приступов аритмии, по данным литературы, являются препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов, а также β -АБ, верапамил или дилтиазем. Однако, учитывая возможность появления побочных эффектов, в т.ч. удлинение интервала QT, в первые 5 дней терапии соталолом, подбор этого препарата рекомендуется проводить в условиях стационара и под контролем ЭКГ. Когда возникновение ОПРТ связывают с применением сердечных гликозидов, они отменяются. При необходимости уменьшения тахикардии перорально назначают β -АБ, верапамил.

Катетерная аблация при НЖТ должна быть рекомендована еще до беременности. В случаях плохой переносимости приступов и рефрактерности к антиаритмической терапии процедуру катетерной аблации можно выполнять во время беременности с использованием средств максимальной защиты плода (в том числе под контролем ЭхоКГ и др.), по возможности во II триместре беременности.

16.4. Фибрилляция предсердий

При беременности ФП редко встречается у женщин без органического поражения сердца и патологии щитовидной железы. Чаще она развивается при некоторых заболеваниях сердца (ВПС, ППС, КМП и др.) или других органов (тиреотоксикоз, хронические заболевания легких и др.). Высокая ЧСС во время ФП может стать причиной серьезных гемодинамических нарушений как у матери, так и у плода.

Общие принципы лечения ФП. Основными направлениями в лечении ФП являются:

- Установление причины ФП и воздействие на модифицируемые факторы: лечение гипертиреоза,

прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечных гликозидов, симпатомиметиков, нормализация электролитного баланса и др.

- Контроль ЧСС, купирование и предупреждение рецидивов аритмии.

- Профилактика ТЭО.

Короткие, асимптомные (малосимптомные) пароксизмы ФП не требуют антиаритмической терапии. Профилактическая антиаритмическая терапия может потребоваться при устойчивых, рецидивирующих, симптомных приступах аритмии. Если принято решение о медикаментозном лечении ФП, надо выбрать ее стратегию: “ритм-контроль” — фармакологическая кардиоверсия или ЭИТ с последующей профилактической антиаритмической терапией или “частота-контроль” — только назначение препаратов, влияющих на проводимость в АВ-узле, но без купирования приступов аритмии (исключение — осложненное течение ФП). В исследованиях, посвященных данной проблеме, не получено доказательств преимущества одной из стратегий: одинаковая общая смертность, частота ТЭО и др.

Однако отсутствие исследований по сравнению двух вышеуказанных тактик ведения беременных с ФП позволяет, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию — тяжесть течения аритмии, эффективность, переносимость и, главное, безопасность антиаритмических препаратов, индивидуально определять тактику лечения ФП. В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения ТЭО. Оральные антикоагулянты не антагонисты витамина К (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) противопоказаны беременным, женщинам, планирующим беременность и кормящим матерям [68], что подтверждается также в Рекомендациях 2018 EHRA по их практическому применению у больных с ФП.

16.4.1. Рекомендации по лечению ФП во время беременности

- Электрическая кардиоверсия безопасна в любом триместре беременности и должна быть выполнена у пациенток с нестабильной гемодинамикой, развившейся вследствие аритмии.

- Проведение антитромботической терапии показано в течение всего срока беременности всем пациенткам с ФП после оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Выбор антитромботического препарата (НФГ, НМГ или варфарин) зависит от стадии беременности.

- Применение оральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (варфарин) рекомендуется со второго триместра беременности и заканчивается за 2-4 нед. до родов.

- Подкожное введение НМГ рекомендуется в первом триместре и в течение последних 2-4 нед. беременности. Альтернативой НМГ может быть НФГ, вводи-

мый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением.

- Для урежения частоты желудочковых сокращений рекомендуются β-АБ (кроме атенолола), дигоксин и недигидропиридиновые АК. Назначение β-АБ в первом триместре беременности должно быть ограничено из-за их возможного отрицательного влияния на плод.

Применение сердечных гликозидов, верапамила, дилтиазема, β-АБ противопоказано при синдроме WPW, кроме того, верапамил и дилтиазем не должны назначаться больным с систолической дисфункцией ЛЖ (СН с ФВ ЛЖ <40%). В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической СН с ФВ ЛЖ <40% проводят в/в введением только сердечных гликозидов. При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращения желудочков можно назначить перорально комбинацию дигоксина с β-АБ или верапамилем. Нельзя сочетать β-АБ с верапамилем.

Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов, которые включают в себя влияние антиаритмика на плод, его эффективность, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций у беременной, наличие у неё сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а ЭКГ регистрироваться после каждого её увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию.

Для профилактики рецидивов ФП у беременных без органической патологии сердца или с АГ без гипертрофии миокарда используют антиаритмические препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (сotalол) классов.

Больным с систолической дисфункцией ЛЖ (систолическая СН и/или ФВ ЛЖ <40%) терапия антиаритмиками IA, IC классов и сotalолом противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни. У них возможен выбор стратегии лечения “частота-контроль”.

Когда пароксизм ФП приводит к критическому ухудшению состояния беременной, показана ургентная синхронизированная ЭИТ с мощностью первого разряда монофазного тока 200 Дж с учетом специфики проведения данной процедуры при беременности.

При отсутствии экстренных показаний решение о купировании ФП (электрическом или медикаментозном) должно быть принято в течение 48 ч, так как при длительном приступе (>2-х сут.) необходимо продолжительное назначение антикоагулянтов. Фармакологическую кардиоверсию при отсутствии СН можно проводить новокаиномидом: в/в инфузия 1,0-1,5 г (до 15 мг/кг) со скоростью 30-50 мг/мин или пропафеноном (в/в введение 2 мг/кг за 10-15 мин). При тахиформе ФП перед купированием новокаиномидом и пропафеноном целесообразно уредить ЧСС.

Таблица 19

Рекомендации по лечению ЖТ во время беременности (адаптировано из ESC, 2011; ACC/AHA/HRS, 2015)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При наличии клинических показаний имплантация КД рекомендуется до беременности, но также может быть выполнена во время беременности.	I	C
У больных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT и катехоламинергической полиморфной ЖТ прием β-АБ рекомендуется в течение всей беременности и должен продолжаться после родов.	I	C
Для профилактики пароксизмов устойчивой идиопатической ЖТ рекомендуется пероральный прием метопролола ^c , пропранолола ^c или верапамила.	I	C
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется при устойчивой нестабильной и даже стабильной ЖТ.	I	C
Устойчивую гемодинамически стабильную мономорфную ЖТ можно купировать в/в введением соталола ^d или новокаинамида.	IIa	C
Имплантацию постоянного ЭКС и ИКД при беременности на сроке более 8 нед. рекомендуется проводить под контролем ЭхоКГ.	IIa	C
В/в введение амиодарона ^d может быть использовано для купирования мономорфной, устойчивой, гемодинамически нестабильной ЖТ, когда ЭИТ или другие антиаритмики неэффективны.	IIa	C
В случае неэффективности других антиаритмиков для профилактики идиопатической устойчивой ЖТ рекомендуется пропафенон, флекаинид, соталол ^d .	IIa	C
Катетерная абляция может быть обсуждена как способ лечения плохо переносимой и рефрактерной к фармакотерапии ЖТ.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — β-АБ, если возможно, не назначать в первом триместре, ^d — антиаритмики III класса не должны использоваться при удлинении интервала QT.

Сокращения: в/в — внутривенно, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, КД — кардиовертер-дефибриллятор, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Для купирования ФП при синдроме WPW рекомендуется ЭИТ или в/в введение новокаинамида. Противопоказано применение в/в и перорально β-АБ, сердечных гликозидов, верапамила и в/в введение амиодарона и аденозина. У женщин с синдромом WPW при развитии ФП или трепетании предсердий (ТП), даже протекающих благоприятно, необходимо выполнение катетерной абляции дополнительных путей проведения (ДПП) до беременности [68].

Купирующая и профилактическая терапия ТП, в общем, проводится по тем же самым принципам, что и ФП. Однако фармакотерапия при ТП менее эффективна, чем при ФП, а для восстановления синусового ритма чаще требуется проведение чреспищеводной ЭКС или ЭИТ. При тяжелых, рефрактерных к медикаментозному лечению пароксизмах ФП и ТП, возможно применение во время беременности КА. Она наиболее эффективна при типичном ТП.

16.5. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков

Желудочковая тахикардия (ЖТ) — редкое нарушение ритма при беременности. Она может быть представлена как эпизодами неустойчивой (длительность до 30 сек и отсутствие симптомов нарушения гемодинамики), так и устойчивой (длительность более 30 сек или гемодинамическая нестабильность) вариантами, по морфологии комплексов QRS — мономорфной или полиморфной формами.

Развитие ЖТ и/или фибрилляции желудочков (ФЖ) наблюдается в основном у беременных с орга-

ническими заболеваниями сердца, включая КМП, ВПС и ППС, аритмогенную дисплазию (кардиомиопатию) ПЖ. Перипартальная кардиомиопатия должна быть исключена, если впервые ЖТ развилась в течение последних 6 нед. беременности или в ранние сроки после родов. Желудочковые тахикардии могут быть следствием как врожденного удлинения, так и укорочения интервала QT, синдрома Бругада, возможно также развитие катехоламинергической полиморфной (“двунаправленной”) ЖТ, которая является довольно редкой наследственной аритмией. Вместе с тем, ЖТ могут наблюдаться у беременных при отсутствии органического поражения сердца и генетически обусловленных ионных каналопатий.

Купирование гемодинамически нестабильной ЖТ, а также ФЖ, практически не отличается от такового у небеременных и должно включать весь комплекс мероприятий по проведению электрической кардиоверсии, дефибрилляции и кардиопульмональной реанимации, предусмотренных соответствующими рекомендациями. Как уже указывалось ранее ЭИТ является безопасной для плода процедурой на протяжении всей беременности (табл. 19).

Для восстановления синусового ритма у беременных с мономорфной устойчивой ЖТ, не сопровождающейся тяжелыми нарушениями гемодинамики, можно использовать в/в введение лидокаина или новокаинамида. Внутривенное введение амиодарона проводится только в тех случаях, когда другие методы лечения симптомной мономорфной ЖТ не могут быть применены или неэффективны.

Среди всех мономорфных ЖТ довольно часто у беременных может регистрироваться идиопатическая ЖТ, источником которой является выносящий тракт правого желудочка (ЖТ “БЛВ-тип” с отклонением электрической оси сердца вправо). Прогноз при данном виде ИЖТ благоприятный. Тахикардия хорошо купируется аденозином (аденозин-чувствительная ИЖТ). Для ее профилактики вначале используют β -АБ или верапамил, а при их неэффективности применяют антиаритмики IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов или КА. Наиболее частым источником другой ИЖТ (фасцикулярная ИЖТ) является ниже-задний отдел левой части межжелудочковой перегородки (ЖТ “БПВ-тип” с отклонением электрической оси сердца влево). При ней отмечена высокая купирующая и несколько меньшая профилактическая эффективность верапамила и дилтиазема. Есть данные об эффективности β -АБ в предупреждении рецидивов фасцикулярной ИЖТ. Больным с фасцикулярной ИЖТ, особенно если они рефрактерны к медикаментозному лечению, показана катетерная абляция [69].

Купировать полиморфную ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала QT (тахикардия “torsades de pointes”) надо сернокислой магнезией, лидокаином или ЭИТ (энергия первого и последующих разрядов монофазного тока 360 Дж). Профилактика пароксизмов данной ЖТ во время беременности осуществляется β -АБ, прием которых продолжается и после родов, так как после родов (до 40 нед.) увеличивается риск развития полиморфной ЖТ. Противопоказано применение антиаритмиков, удлиняющих интервал QT. Основным методом лечения спонтанных пароксизмов полиморфной ЖТ при синдроме Бругада является имплантация КД. Однако, по данным литературы, для женщин с синдромом Бругада беременность и послеродовой период не представляют такого риска, как при врожденном синдроме удлиненного QT [69].

Проводя стратификацию риска ВСС у беременных с желудочковыми тахикардиями, необходимо разделять пациенток на 2 группы: лица с потенциально злокачественными и злокачественными желудочковыми аритмиями. К потенциально злокачественным аритмиям относятся желудочковая экстрасистолия (≥ 10 в ч) и эпизоды неустойчивой ЖТ при наличии дисфункции ЛЖ (систолическая СН и/или ФВЛЖ $< 40\%$). У пациенток с этими нарушениями ритма сердца еще не было эпизодов устойчивой ЖТ или ФЖ, но вероятность их развития высока. Целью лечения данной категории пациенток является снижение риска смерти — первичная профилактика. Первичная профилактика ВСС у них включает в себя назначение β -АБ, а в ряде случаев (при их неэффективности или непереносимости) — амиодарона. Амиодарон может оказывать отрицательное воздействие на плод, включая гипотиреозидизм,

умственное недоразвитие плода и др., поэтому его применение показано только при отсутствии альтернативного лечения. У ряда больных женщин с ишемической и неишемической кардиомиопатиями при низкой ФВЛЖ ($\leq 35\%$) независимо от наличия или отсутствия желудочковых аритмий для первичной профилактики ВСС целесообразна имплантация КД [69, 70].

Группу лиц со злокачественными желудочковыми аритмиями формируют беременные с выраженным структурным поражением миокарда и пароксизмами устойчивой ЖТ и/или успешно реанимированные по поводу ФЖ. Прогноз жизни у этих больных крайне неблагоприятен, а лечение должно быть направлено не только на устранение тяжелой аритмии, но и на продление жизни, то есть на вторичную профилактику ВСС. Для профилактики ЖТ и ФЖ у них возможно использование амиодарона и соталола, а также комбинации β -блокаторов и амиодарона (с учетом вышеизложенного отрицательного влияния его на состояние плода). ИКД (наиболее эффективный метод вторичной профилактики ВСС) может быть установлен как до беременности, так и при необходимости в любом сроке беременности с использованием средств максимальной защиты плода и минимального использования рентгеновского излучения. ИКД не является противопоказанием для будущей беременности [69].

17. Тактика ведения беременных с нарушением проводимости сердца

Нарушения проводимости (блокады сердца) возникают при замедлении или полном прекращении проведения электрического импульса по проводящей системе сердца. Выделяют следующие виды блокад:

- синоатриальную,
- внутрипредсердную,
- АВ: I, II (Мобитц I, Мобитц II) и III степени,
- блокады ветвей пучка Гиса.

Причинами возникновения синоатриальной и внутрипредсердной блокад могут быть воспалительные, склеротические, дегенеративные изменения миокарда предсердий, передозировка лекарственных препаратов (β -АБ, сердечные гликозиды и др.), электролитные нарушения. Эти виды блокад наблюдаются у практически здоровых лиц при ваготонии.

Синоатриальные блокады в подавляющем большинстве случаев бессимптомны и не требуют специального лечения. Синоатриальные блокады с симптомной брадикардией (пресинкопе, синкопе) являются показанием для имплантации ЭКС.

АВ-блокады характеризуются нарушением проведения импульса от предсердий к желудочкам. При беременности чаще всего встречаются АВ-блокады, которые в большинстве случаев носят врожденный характер. Они, как правило, протекают бессим-

птомно и не осложняют течение беременности и родов. По-видимому, вероятным этиологическим фактором является первичное генетически детерминированное заболевание проводящей системы сердца (во многих случаях прослеживается семейный характер заболевания).

К другим вариантам поражения проводящей системы сердца относят проксимальную идиопатическую АВ-блокаду различной степени: болезнь Ленегра, болезнь Лева, синдром Кери-Сейра, болезнь Фабри. Причинами развития блокад у пациенток, кроме того, являются: ВПС, ППС, КМП, операции на открытом сердце. У практически здоровых лиц может быть блокада правой ножки пучка Гиса.

Если АВ-блокады II (Мобитц II) и III степени не являются врожденными, показана профилактическая имплантация ЭКС до беременности. Кроме того, АВ-блокада II степени любого анатомического уровня даже без симптомов, если в бодрствующем состоянии на синусовом ритме имеются периоды асистолии 3 сек и более и АВ-блокада II степени любого анатомического уровня даже без симптомов у больных с ФП, имеющих в бодрствующем состоянии одну или более пауз продолжительностью 5 сек и более, также требует имплантации ЭКС до беременности. Показанием для имплантации ЭКС до беременности является наличие альтернирующей (билатеральной) блокады ветвей пучка Гиса [71].

У беременных с симптомами, связанными с синдромом слабости синусового узла, нарушениями АВ-проводимости II-III ст. (пресинкопе и синкопальные состояния) требуется выполнение временной или постоянной эндокардиальной стимуляции сердца. Такого рода вмешательства необходимо осуществлять с максимальным использованием ЭхоКГ, как правило, не ранее 8-ой нед. беременности.

Рекомендуемая литература

1. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. Russian guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2013; 4 (102) Suppl. 1: 4-40. (In Russ.) Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 1: 1-40. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4s1-4-40.
2. Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia). Clinical recommendations (Protocol). Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Moscow, 2014. p. 32. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). Клинические рекомендации (Протокол). Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Москва; 2014. 32 с.
3. Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, et al. Hypertensive disturbances during pregnancy, in parturition and postpartum period: Clinical recommendations (Proceedings of treatment). Moscow, 2016. p. 72. (In Russ.) Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протоколы лечения). М.: 2016, 72 с.
4. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32: 3147-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218.
5. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. Published by the Royal College of Obstetricians and

18. Заключение

В рекомендациях представлены наиболее распространенные в репродуктивном возрасте заболевания ССС, которые могут осложнять течение беременности, оказывать неблагоприятное воздействие на состояние плода и новорожденного, с одной стороны, с другой — приводить к декомпенсации сердечной деятельности и фатальным осложнениям со стороны женщины. Знание основных параметров гемодинамики, клинических проявлений и инструментальных методов диагностики этих заболеваний помогут вовремя сориентироваться специалистам, работающим с этой популяцией пациенток, для принятия правильного решения в отношении возможности планирования беременности, тактики ведения женщин в период гестации и выбора способа родоразрешения. Несомненно, успехи современной медицины позволили значительно расширить показания к беременности, и женщины, ранее не имеющие возможность познать радость материнства, смогли нормально выносить беременность и родить здорового ребенка. Вместе с тем, нередко необдуманное и неоправданное назначение медикаментозного лечения способно вызвать эмбриотоксический и/или тератогенный эффект, внося дополнительный “печальный” вклад в судьбу женщины, страдающей серьезным ССЗ.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных были приняты на Национальном конгрессе кардиологов и Национальном конгрессе терапевтов в 2013г, в настоящее время они переработаны с учетом появившихся новых данных доказательной медицины и дополнены.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Gynaecologists. London, 2011. 295 p. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012 Oct; 33 (19): 2451-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Chest. 2012; 141: e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2013; 122 (5): 1122-31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
9. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregn. Hypertens. 2014; 4: 105-45. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.01.003.
10. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Oct; 55 (5): e1-e29. DOI: 10.1111/ajo.12399.
11. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2014; 4: 97-104. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.

12. Nishimura RA, Bonow R, Otto CM, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 148 (1): e1-e132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46 (4): 903-75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
14. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (8): e50-e87. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000458.
15. Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates. Ed. C. R. Whitfield. Moscow: Medicine, 2003. p. 795. (In Russ.) Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для постдипломного обучения; под ред. Ч. Р. Уитфилда. М.: Медицина, 2003. 795 с.
16. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: An Evidence-based Guide to Monitoring, Prevention and Management. Front Cover. Global Library of Women's Medicine. London, 2016. 456 p.
17. Stryuk RI, Berns SA, M.P. Filipova YaV, et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy — an analysis of the results of the register of pregnant BEREG. *Terapevticheskij arkhiv* 2018; 1 (90): 9-16. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности — анализ данных регистра беременных "БЕРЕГ". *Тер. Архив*. 2018; 1 (90): 9-16. DOI: 10.17116/terarkh20189019-1.
18. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, et al. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy*. 2009; 3: 312-47. DOI: 10.1080/10641950802601252.
19. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014 Dec 1; 9 (12): e113715. DOI: 10.1371/journal.pone.0113715.
20. Clinical protocols in obstetrics and gynecology. Part II. Ed. by I.E. Zazerskaya. St Petersburg: Eco-vector, 2016. p. 344. (In Russ.) Клинические протоколы ведения пациентов по специальности "Акушерство и гинекология". Ч. 2 / под ред. И. Е. Зазерской. СПб.: Эко-вектор, 2016. 344 с.
21. Thangaratnam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinurias predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC medicine*. 2009; 7: 10. DOI: 10.1186/1741-7015-7-10.
22. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
23. GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012 March.
24. Artyumuk IV, Belokrinickaya TE, Bratishchev IV, et al. Organization of medical evacuation of pregnant women, parturient women and puerperas in urgent conditions: clinical recommendations (Proceedings of treatment). *Medical Alphabet* 2016; 2 (15): 50-3. (In Russ.) Артымух И.В., Белокриницкая Т.Е., Братищев И.В. и др. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях: клинические рекомендации (Протокол лечения). *Медицинский алфавит* 2016; 2 (15): 50-3.
25. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
26. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med*. 2014; 160: 695. DOI: 10.7326/M13-2844.
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 613-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub4.
29. Radzinskii VE. Pregriavidar preparation: clinical protocol. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2016. p. 80. (In Russ.) Радзинский В. Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. 80 с.
30. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE, et al. Clinical guidelines of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. *Problemy Endocrinologii* 2016; 62 (4): 60-84. (In Russ.) Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62 (4): 60-84.
31. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, et al. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet. Gynecol*. 2010; 116(5): 1191-5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f60da7.
32. Wilkins-Haug L, Thomas A, Celi A. Recognition by Women's Health Care Providers of Long-Term Cardiovascular Disease Risk After Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125 (6): 1287-92. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000856.
33. McDonald, SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
34. Hardy R, Kuh D, Langenberg C, et al. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *Lancet*. 2003; 362: 1178-83.
35. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99: 13-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14384.x
36. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (2): 320-4. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196734.54473.e3.
37. Magnus MC, Haberg SE, Magnus P, et al. Pre-eclampsia and childhood asthma. *Eur Respir J*. 2016; 48 (6): 1622-30. DOI: 10.1183/13993003.00673-2016.
38. Makolkina VI. Valvular heart diseases. Moscow, 2008. P 192. (In Russ.) Маколкин В. И. Приобретенные пороки сердца. Москва, 2008. 192 с. ISBN: 978-5-9704-0792-9.
39. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2124-32.
40. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (9): 1119-28. DOI: 10.1002/ehfj.594.
41. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp597.
42. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-7.
43. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006; 32: 75-81. DOI: 10.1783/147118906776276486.
44. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 431-7. DOI: 10.1183/16000617.0079-2016.
45. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg*. 2009; 108: 777-85. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819367aa.
46. Baschat AA, Cosmi E, Bilaro CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 253-61. DOI: 10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
47. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21: 271-6. DOI: 10.1007/s11239-006-5709-z.
48. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 71-80. DOI: 10.1001/jama.300.1.71.
49. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2124-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq200.
50. Chan WC, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical valves: a systemic review of the literature. *Arch Int Med*. 2000; 160: 191-6.
51. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18 (6): 797-806. DOI: 10.1093/icvts/ivu009.
52. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015; 132 (2): 132-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242.
53. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 403-10. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.087.
54. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celioprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010; 376: 1476-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60960-9.
55. Roth A, Elkayam U. Acute Myocardial Infarction Associated With Pregnancy. *J. of Amer. Coll. of Card.* 2008; 52 (3): 171-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.049.
56. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2005; 101 (3): 363-9.
57. Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Chen HH. Myocardial infarction and mortality caused by methylglutathione. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84 (10): 1022.
58. Arimura T, Mitsutake R, Miura S, et al. Acute myocardial infarction associated with pregnancy successfully treated with percutaneous coronary intervention. *Intern Med*. 2009; 48 (16): 1383-6.
59. Frassanito L, Vagnoni S, Zanfini BA, et al. General anesthesia for caesarean delivery in a pregnant woman affected by acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Aug; 16 (8): 1123-6.
60. Kulshrestha A, Arora S, Mathur M, Bajwa SS. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section in a patient with dilated cardiomyopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Apr-Jun; 28 (2): 273-4. DOI: 10.4103/0970-9185.94929.

61. Food and Drug Administration. Pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products—content and format: guidance for industry. Dec, 2014. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf.
62. Page RL, Joglar JA, Cailwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patient With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133:e471-e505. doi:10.1161/cir.0000000000000310.
63. Bunin YA, Miklishanskaya SV. General principles of treatment and discussion questions of pharmacotherapy of the main types of supraventricular tachyarrhythmias. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):71-8. (In Russ.) Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Общие принципы лечения и дискуссионные вопросы фармакотерапии основных видов наджелудочковых тахикардий. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):71-8. doi:10.26442/2075-1753_2018.171-78.
64. Qasqas SA, Mc Pherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic consideration during pregnancy and lactation. *Cardiol. Rev.* 2004;12:201-21. doi:10.1097/01.crd.0000102420.62200.e1.
65. Tramp CHN, Nanne ACM, Pernet PS, et al. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth. Heart J*. 2011;19:134-6. doi:10.1007/s12471-011-0077-5.
66. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias. *Europace*. 2017 Apr 1;19(4):659. doi:10.1093/europace/euw444.
67. Szumowski L, Szufiadowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Aug 1;21(8):877-82. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01727.x.
68. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
69. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
70. Abello M, Peinado R, Merino JL, et al. Cardioverter defibrillator implantation in a pregnant woman guided with transesophageal echocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2003;26:1913-4.
71. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *JACC*. 2013;61:e6-e75. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.007



Российское
кардиологическое
общество

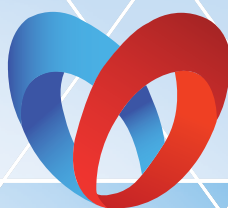


www.scardio.ru

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –
профессиональное образование,
наука и инновации

26–27 ОКТЯБРЯ 2018 | НИЖНИЙ НОВГОРОД



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

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

www.scardio.ru

