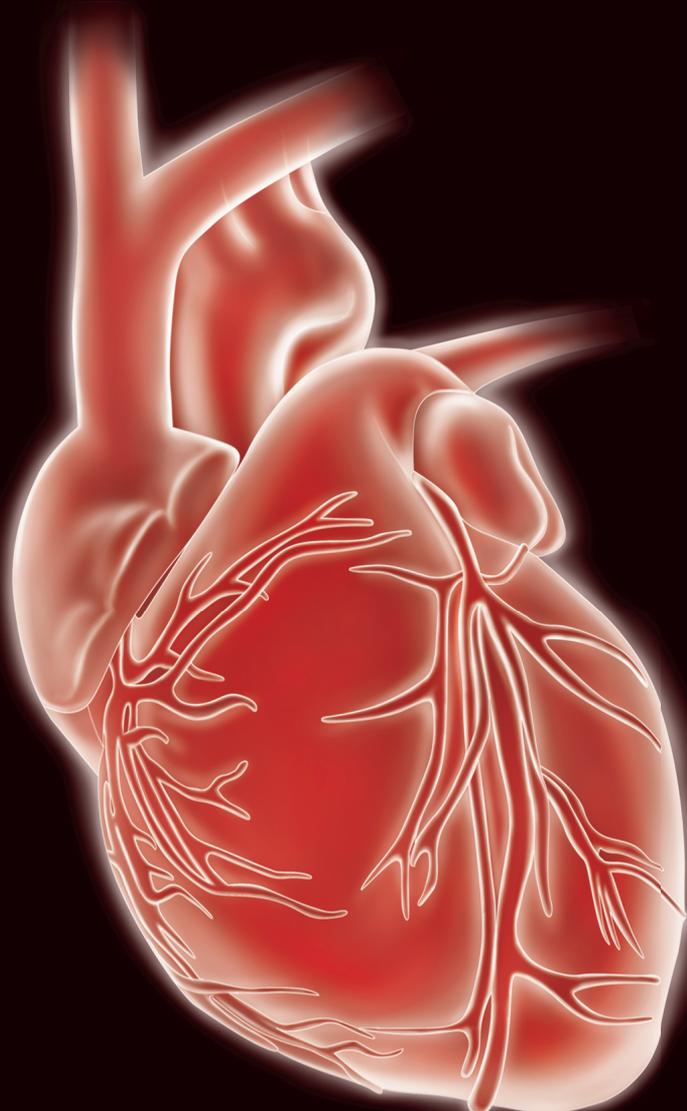


# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ



**Кардиальный синдром Y**

**Фибрилляция предсердий**

**Сердечно-сосудистые осложнения при ВИЧ и ХОБЛ**

**Разрыв аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы**

**Кардиоренальный синдром**

**Поражение сердца при болезнях накопления**



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»





# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

№ 2 (5), 2015

**Главный редактор**  
**академик РАН Е.В. Шляхто**



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»





## КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 2 (5), 2015

### Главный редактор

**Шлякто Евгений Владимирович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Президент Российского кардиологического общества

### Редакционный совет

**Баранова Елена Ивановна** – заместитель директора Института сердечно-сосудистых заболеваний, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

**Васюк Юрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Галагудза Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Института экспериментальной медицины, заведующий научно-исследовательской лабораторией метаболизма миокарда ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Галвич Альберт Сарварович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, руководитель направления кардиологии Межрегионального клиничко-диагностического центра, заведующий кафедрой факультетской терапии и кардиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов

**Драпкина Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Всероссийской образовательной интернет-сессии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член правления Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

**Кобалава Жанна Давидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета, кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Президент Общероссийской ОО «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига» (Москва)

**Конради Александра Олеговна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель директора ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Концевая Анна Васильевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

**Костарева Анна Александровна** – кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Котовская Юлия Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 4 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно.

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

### Заместитель главного редактора

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

**Либис Роман Аронович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Лопатин Юрий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Маццеллишвили Симон Теймуразович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (Москва)

**Недогода Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Пармон Елена Валерьевна** – кандидат медицинских наук, директор научно-образовательного центра, ведущий научный сотрудник НИО клинической физиологии кровообращения ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Перепеч Никита Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург)

**Ребров Андрей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

**Сулимов Виталий Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова

**Шальнова Светлана Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, вице-президент Российского кардиологического общества (Москва)

**Шевченко Олег Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Якушин Сергей Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

### Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4  
Телефон: (495) 921-39-07, [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)  
все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015.

Медицинский редактор Мяхар Ольга, [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Евтеева Н.П.

Выпускающий редактор Яковлева Марина, [yakovleva@geotar.ru](mailto:yakovleva@geotar.ru)

Подписано в печать 19.06.2015

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 9.

Отпечатано в типографии «Наука»:

121099, г. Москва, Шубинский переулок, д. 6

Заказ №





## СОДЕРЖАНИЕ

### 4 ОТ РЕДАКЦИИ

### 5 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

#### АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 13 Шариф-Якан А., Дивчев Д., Траутвейн У., Нинабер К.А.  
**Феномен замедленного коронарного кровотока, или кардиальный синдром Y (обзор)**
- 20 Павлова Т.В., Муллова И.С., Дупляков Д.В.  
**Антикоагулянтная терапия у терапевтически сложных пациентов с фибрилляцией предсердий**
- 26 Заакъёк А.М., Хасавнех Ф.А., Смаллиган Р.Д.  
**Сердечно-сосудистые осложнения ВИЧ-ассоциированной иммунной дисфункции**
- 35 Головина Г.А., Дупляков Д.В.  
**Дифференциальный диагноз преходящих потерь сознания**
- 43 Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М.  
**Роль факторов воспаления в развитии фибрилляции предсердий**
- 48 Драпкина О.М., Шепель Р.Н.  
**Длины теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс**

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 54 Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.  
**Клинический случай разрыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы**

#### КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА

- 58 Гудкова А.Я.  
**Поражение сердца при болезнях накопления**
- 63 Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д.  
**Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек**

### 67 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

### 69 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

## CONTENT

### 4 EDITORIAL

### 5 NEWS OF CARDIOLOGY

#### REVIEWS

- 13 Sharif-Yakan A., Divchev D., Trautwein U., Nienaber Ch.A.  
**The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y»: a review**
- 20 Pavlova T.V., Mullova I.S., Duplyakov D.V.  
**Anticoagulant therapy at difficult-to-treat patients with atrial fibrillation**
- 26 Zaaqoq A.M., Khasawneh F.A., Smalligan R.D.  
**Cardiovascular complications of HIV-associated immune dysfunction**
- 35 Golovina G.A., Duplyakov D.V.  
**Differential diagnosis of transient loss of consciousness**
- 43 Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M.  
**Role of inflammatory factors in atrial fibrillation**
- 48 Drapkina O.M., Shepel R.N.  
**Telomere length and cardiovascular diseases: focus on chronic psychological stress**

#### CLINICAL CASES

- 54 Korneeva O.N., Drapkina O.M., Ivashkin V.T.  
**Clinical case of ruptured noncoronary sinus of Valsalva aneurysm**

#### CLINICAL GUIDELINES

- 58 Gudkova A.Ya.  
**Heart disease at storage diseases**
- 63 Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D.  
**Cardiovascular disease at kidney disease**

### 67 ANNOUNCEMENTS

### 69 RULES FOR AUTHORS





## ОТ РЕДАКЦИИ

**Главный редактор  
Шляхто Евгений  
Владимирович** –  
академик РАН, доктор  
медицинских наук,  
профессор, директор  
ФГБУ «Северо-  
Западный федеральный  
медицинский  
исследовательский  
центр»  
Минздрава России,  
президент Российского  
кардиологического  
общества

## Уважаемые коллеги!

Современная медицина характеризуется внедрением новых методов диагностики, оценки риска возникновения и прогрессирования различных заболеваний, а также их профилактики и лечения. В этом номере журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» мы продолжаем публиковать данные последних исследований, а также аналитические обзоры и клинические случаи, которые, по нашему мнению, будут интересны практикующим врачам.

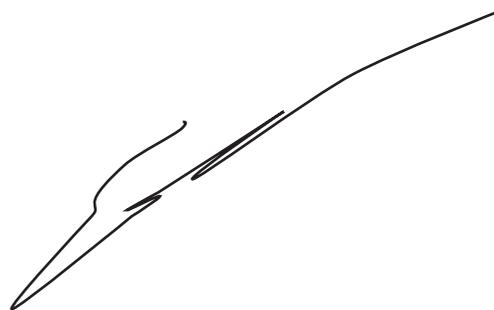
Одним из новых биомаркеров, позволяющих оценивать общее состояние организма, прогнозировать возникновение некоторых заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ) и их исходов, является длина теломер хромосом различных клеток организма. Воздействие на длину теломер, возможно, позволит найти новый путь терапии многих заболеваний, в том числе и ССЗ. Этой проблеме посвящена статья О.М. Драпкиной и Р.Н. Шепель.

Заболевания коронарных артерий, вызывающие инфаркт миокарда у молодых пациентов, представляют сложную задачу для любого лечащего врача, в большинстве случаев они подпадают под категорию вазомоторных поражений коронарных артерий. Феномен замедления коронарного кровотока, или, как его стали называть в последнее время, кардиальный синдром Y, представляет собой относительно плохо изученное микрососудистое поражение коронарных артерий. В статье авторов из Университетского госпиталя г. Росток (Германия) представлено современное понимание этой проблемы.

Снижение смертности, связанной с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) за счет внедрения антиретровирусной терапии сопровождается увеличением смертности от заболеваний, не связанных с ВИЧ. ССЗ у ВИЧ-положительных пациентов возникают раньше и чаще, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Риск развития ССЗ у ВИЧ-положительных пациентов – сложное сочетание традиционных факторов риска для сердечно-сосудистой системы и нетрадиционных факторов, таких, как иммунная дисфункция. Этому посвящена статья Akram M. Zaarq и соавт. из Техасского технологического университета (Амарилло, Техас, США).

В рубрике «Клинические рекомендации» размещены 2 главы издания «Кардиология: клинические рекомендации» под редакцией Ю.Н. Беленкова и Р.Г. Оганова, посвященные поражению сердечно-сосудистой системы при болезнях накопления и болезнях почек.

Коллеги, обращаем ваше внимание, что с мая 2015 г. все выпуски журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). В этом номере вы найдете новые правила подготовки статей и клинических случаев. Приглашаем вас принять активное участие в подготовке материалов для публикации в журнале.



## СООТНОШЕНИЕ РИСКОВ ИНСУЛЬТА И КРОВОТЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: THE EURO HEART SURVEY

При выборе анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий следует полагаться на стратификацию риска кардиоэмболических осложнений и кровотечений. В шкалах, прогнозирующих риск тромбообразования и риск кровотечения, ряд факторов совпадает. Этот факт дает основание предположить, что эти шкалы связаны, но степень их соотношения никогда не была четко определена.

**Методы.** Были оценены кардиоэмболические факторы риска (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет, сахарный диабет, предшествующий инсульт или ТИА – CHADS<sub>2</sub>)/(застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет, СД, предшествующий инсульт или ТИА, сосудистые заболевания, возраст 65–75 лет, женский пол – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и факторы риска кровотечений (гипертония, нарушение функции печени и почек, инсульт, предшествующие кровотечения или предрасположенность к ним, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, лекарства или алкоголь – HAS-BLED) у пациентов с фибрилляцией предсердий в исследовании the Euro Heart Survey. Мы рассчитали корреляцию (коэффициент Спирмена) и конкордантность между 2 типами шкал и оценили риск на основе классификации (высокий, средний, низкий). Результат, основанный на соотношении прогнозируемого риска, затем сопоставили с частотой случаев инсульта и кровотечений за 1 год.

**Результат.** У 3920 пациентов корреляция между HAS-BLED и CHADS<sub>2</sub> составила 0,416 ( $p < 0,001$ ) и 0,512 ( $p < 0,001$ ) между HAS-BLED и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. У 89% (CHADS<sub>2</sub>/HAS-BLED) и 97% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc/HAS-BLED) пациентов риск кровотечения был равен или оказался ниже, чем их риск кардиоэмболических осложнений ( $p < 0,001$ ). Полное соответствие между рисками было обнаружено у 39,6% (CHADS<sub>2</sub>/HAS-BLED) и 21,7% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc/HAS-BLED) пациентов; 4,4% (CHADS<sub>2</sub>/HAS-BLED) и 7,7% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc/HAS-BLED) пациентов имели высокий риск кардиоэмболических осложнений и низкий риск кровотечений, или наоборот. Отмечена тенденция к увеличению частоты инсультов при увеличении риска кровотечений в кардиоэмболических категориях, и наоборот.

**Выводы.** В популяции пациентов с фибрилляцией предсердий мы подтвердили, что шкалы риска кардиоэмболических осложнений и риска кровотечений коррелируют, но не взаимозаменяемы. Это доказывает преимущество стратегии принятия решения на основе сочетания обеих шкал над стратегией, основанной только на оценке риска кардиоэмболических осложнений.

### Источник:

Marcucci M., Lip G. Y., Nieuwlaat R. et al. // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127, N 10. – P. 979–986. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.003. PMID: 24838192

## СРАВНЕНИЕ ФОРМУЛ ДЛЯ РАСЧЕТА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ДОЗИРОВАНИИ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПАЦИЕНТАМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

**Цели.** В случае назначения новых антикоагулянтов перорально требуется корректировка дозы в зависимости от функции почек. Нашей целью было выявить несоответствия между теоретическими рекомендуемыми дозами этих лекарственных препаратов, определяемыми с помощью разных формул для расчета скорости клубочковой фильтрации, у пациентов с фибрилляцией предсердий.

**Методы.** Выполнен перекрестный анализ данных по 910 пациентам с фибрилляцией предсердий и показаниями к применению орального антикоагулянта. Скорость клубочковой фильтрации оценивали с использованием формул Кокрофта–Голта и формул MDRD (сотрудничество в области модификации рациона питания при заболеваниях почек) и СКД-EPI (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек). В случае применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана мы выявили несоответствия между дозами, когда рекомендуемые дозы, рассчитанные по разным формулам, не согласовывались.

**Результаты.** В итоговой совокупности относительно расчета по формуле Кокрофта–Голта расхождение по дозе дабигатрана составило 11,4% при расчете по формуле MDRD и 10% при расчете по формуле СКД-EPI, расхождение по дозе ривароксабана составило 10% при расчете по формуле MDRD и 8,5% при расчете по формуле СКД-EPI. Наименьшее расхождение наблюдалось для апиксабана: 1,4% при расчете по формуле MDRD и 1,5% при расчете по формуле СКД-EPI.

### Источник:

Manzano-Fernández S., Andreu-Cayuelas J. M., et al. // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed). – 2015. – Vol. 68, N 6. – P. 497–504. doi: 10.1016/j.rec.2014.06.026. PMID: 25457087

У пациентов с результатом по Кокрофту–Голту <60 мл/мин и пациентов преклонного возраста расхождения по дозам дабигатрана и ривароксабана были больше и составляли от 13,2 до 30,4%. Расхождение по дозе апиксабана у этих пациентов оставалось на уровне <5%.

**Выводы.** Расхождение при расчете доз оральных антикоагулянтов с использованием разных формул – частое явление, особенно в отношении пациентов преклонного возраста с почечной недостаточностью. Это расхождение было больше для доз дабигатрана и ривароксабана по сравнению с дозами апиксабана. Необходимы дальнейшие исследования для установления клинической значимости этих расхождений и оптимальных доз антикоагулянтов в зависимости от использования разных формул для оценки функции почек.

## МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ III ФАЗЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СРАВНЕНИЕ ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА С ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА Ха И СРАВНЕНИЕ РАЗНЫХ СХЕМ ДОЗИРОВАНИЯ

### Источник:

Rui Providência, Erik Lerkevang Grove, Steen Husted et al. // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 134, N 6. – P. 1253–1264.

PMID: 25457584

В предыдущих исследованиях по оценке способности новых оральных антикоагулянтов (НОАК) предотвращать тромбоземболию у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) были установлены различия между протестированными по эффективности и безопасности лекарственными препаратами. Отражены ли в этих различиях отличия прямого ингибирования тромбина или Ха, различия схем дозирования или определенные характеристики каждого препарата или исследования, на данный момент не установлено.

**Методы.** Проведен поиск по базам данных MedLine, EMBASE и COCHRANE, продолжающиеся исследования отслеживали на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Для отбора подходили рандомизированные контролируемые исследования фазы III по сравнению прямых ингибиторов тромбина (ПИТ) и ингибиторов фактора Ха (ИФХа) с варфарином у пациентов с ФП. Данные объединили с помощью случайных эффектов в соответствии с моделью Мантеля–Гензеля. Анализ чувствительности проводили для ПИТ, ИФХа, схем приема 1 раз в день и 2 раза в день.

**Результаты.** Объединили данные 7 исследований, включающих в совокупности 80 290 пациентов. И ПИТ, и ИФХа превосходили по действию варфарина в отношении инсульта и системной эмболии, внутричерепного кровоизлияния, общей и сердечно-сосудистой смертности. Не наблюдалось достоверного различия между ПИТ и ИФХа или между схемами приема 1 раз в день и 2 раза в день. Некоторые препараты действовали хуже варфарина в отношении некоторых вторичных конечных точек, включая эдоксабан (30 мг 2 раза в день) в отношении ишемического инсульта, дабигатран в отношении острого инфаркта миокарда, дабигатран (150 мг 2 раз в день) и ривароксабан (20 мг 1 раз в день) в отношении кровотечения в желудочно-кишечном тракте.

**Выводы.** Наши объединенные данные не поддерживают ни гипотезу значимости класс-эффекта ПИТ или ИФХа, ни преимущество дозирования 1 раз в день по сравнению с дозированием 2 раза в день при ФП, а это подкрепляет утверждение, что выбор НОАК должен быть адаптирован к конкретному пациенту и сфокусирован на препарате как таковом, а не на фармакологическом классе или схеме приема.

## РИСК ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В АНАМНЕЗЕ

### Источник:

Luke J. Burchill, Heleen Lameijer, Jolien W. Roos-Hesselink et al. // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134, N 6. – P. 1253–1264.

PMID: 25457584

Физиологические изменения при беременности могут способствовать развитию ишемии миокарда. Риск беременности для женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС), острым коронарным синдромом (ОКС) или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе изучен недостаточно.

**Целью** настоящего исследования было определение исходов беременности у женщин с ИБС или после ОКС, включая ИМ в анамнезе.

**Методы.** Было проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Исследованы материнские кардиологические, акушерские, фетальные, неонатальные осложнения. Первичная



конечная точка (ПКТ) включала остановку сердца, ОКС, ИМ, желудочковую аритмию или застойную сердечную недостаточность. Также изучена частота развития впервые возникшей и прогрессирующей стенокардии во время беременности.

В ходе исследования изучено течение 50 беременностей у 43 женщин (средний возраст  $35 \pm 5$  лет). Наиболее часто встречаемые основные диагнозы – атеросклероз (40%) и тромбоз (36%) коронарных артерий. ПКТ была зарегистрирована в 10% (5/50) случаев, в 1 случае она закончилась летальным исходом из-за остановки сердца.

Другими осложнениями были развитие ОКС/ИМ (3/50) и сердечная недостаточность (1/50). Впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия диагностирована в 18% случаев беременности. У женщин с атеросклерозом коронарных артерий ишемические осложнения любого типа (впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия, ОКС/ИМ, желудочковая аритмия, остановка сердца) в сравнении с пациентками без данной патологии возникали чаще (50% против 10%,  $p=0,003$ ). Наблюдался высокий уровень осложнений: 16% при родовспоможении, 30% осложнений у плода/новорожденного.

**Выводы.** Женщины с ИБС или ОКС/ИМ в анамнезе подвергаются повышенному риску осложнений во время беременности. Женщины с атеросклерозом коронарных артерий подвергаются наибольшему риску материнских кардиологических осложнений вследствие ишемии миокарда во время беременности.

## ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В СРАВНЕНИИ С АНГИОГРАФИЕЙ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ BRITISH HEART FOUNDATION FAMOUS-NSTEMI

**Цель** – оценить тактику ведения и исходы у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), рандомизированных в группы с определением фракционного резерва кровотока (ФРК) и стандартной ангиографией.

**Методы и результаты.** Было проведено проспективное многоцентровое контролируемое исследование в параллельных рандомизированных 1:1 группах у 350 пациентов с ОКСбпST с одним и более стенозом коронарных артерий больше 30%, оцениваемые визуально (порог измерения ФРК). Исследование проводилось в 6 госпиталях Англии с октября 2011 г. по май 2013 г. В группе с определением ФРК ( $n=176$ ) фракционный резерв кровотока был измерен и сообщен оператору. В группе с проведением ангиографии ФРК был измерен, но не сообщен. ФРК меньше 0,8 был показанием для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Среднее время (IQR) от эпизода миокардиальной ишемии до ангиографии составило 3 (2,5) дня. С учетом первичной конечной точки доля пациентов, первоначально получавших медикаментозную терапию, была выше в ФРК-измеряемой группе, чем в группе с выполнением только ангиографии [40 (22,7%) vs. 23 (13,2%), различие 95% (95% ДИ: 1,4%, 17,7%),  $p=0,022$ ].

Проведение ФРК привело к изменению тактики лечения между медикаментозной терапией, ЧКВ или шунтированием у 38 пациентов (21,6%). Через 12 мес частота выполнения реваскуляризации оставалась ниже в ФРК-определяемой группе [79,0 vs. 86,8%, различие 7,8% (ДИ: -0,2%, 15,8%),  $p=0,054$ ]. Не было никаких статистически значимых различий в клинических исходах для здоровья и качества жизни между группами.

**Заключение.** Группа пациентов с ОКСбпST, в которой выполнялась только ангиография, характеризовалась более высокой частотой выполнения коронарной реваскуляризации по сравнению с ФРК-измеряемой группой. Необходимы более крупные исследования для оценки клинических исходов и эффективности затрат на лечение.

### Источник:

Jamie Layland, Keith G. Oldroyd, Nick Curzen et al. // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 100–111.  
doi: 10.1093/eurheartj/ehu338.

PMID: 25179764



## ВАЖНА ЛИ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ ВО ВРЕМЯ РЕПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА?

**Источник:**

*Demidova M.M., Carlson J., Erlinge D. et al. // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115, N 4. – P. 417–422. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.025. PMID: 25549882*

Фибрилляция желудочков (ФЖ), хотя редко, может случаться во время реперфузии при остром коронарном синдроме с подъемом ST (ОКСпST). Авторы ретроспективно анализировали 3724 пациента с ОКСпST, которые подверглись первичному ЧКВ с 2007 по 2012 г. Фибрилляция желудочков во время реперфузии (рФЖ) развилась у 71 (1,9%) пациента. Многофакторный анализ показал, что суммарный подъем сегмента ST во всех отведениях >1500 мкВ (ОШ 3,7, 95% ДИ 1,45–9,41;  $p=0,006$ ) до ЧКВ и стеноз ствола левой коронарной артерии (ОШ 4,47, 95% ДИ 1,19–18,80;  $p=0,027$ ) были независимыми предикторами рФЖ.

ФЖ до первичного ЧКВ чаще встречались в группе рФЖ (у 11 пациентов из 71). Госпитальная летальность составила 18,3% в группе рФЖ и 3,3% в группе без рФЖ ( $p<0,001$ ). Несмотря на то что госпитальная летальность оказалась выше у пациентов с рФЖ, сама рФЖ не имела никакого независимого прогностического значения в отношении госпитальной летальности. Вероятность развития рФЖ была выше у пациентов с большой зоной инфаркта.

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИКАГРЕЛОРА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

**Источник:**

*Bonaca M.P., Bhatt D., Cohen M. et al. // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, N 19. – P. 1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. PMID: 25773268*

Потенциальная польза применения двойной антитромбоцитарной терапии более одного года после перенесенного инфаркта миокарда не установлена, в связи с чем мы исследовали эффективность и безопасность тикагрелора, антагониста рецепторов P2Y12, имеющего доказательную базу назначения после острого коронарного синдрома.

**Методы.** 21 162 пациента с перенесенным инфарктом миокарда давностью от 1 года до 3 лет были рандомизированы в двойном слепом исследовании по модели 1:1:1. Пациентам был назначен тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день, в дозе 60 мг 2 раза в день или плацебо. Все пациенты принимали низкую дозу аспирина и наблюдались в среднем в течение 33 мес. Первичная конечная точка эффективности была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Первичная конечная точка безопасности – крупные кровотечения по шкале TIMI.

**Результаты.** Обе дозы тикагрелора уменьшали в сравнении с плацебо частоту возникновения первичной конечной точки эффективности по методу Каплана–Майера в течение 3 лет: на 7,85% в группе, получающей 90 мг тикагрелора 2 раза в день; на 7,77% в группе, получающей 60 мг тикагрелора 2 раза в день; на 9,04% в группе плацебо [отношение рисков (ОР) 90 мг тикагрелора против плацебо 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,96;  $p=0,008$ ; ОР 60 мг тикагрелора против плацебо 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95;  $p=0,004$ ]. Частота возникновения крупных кровотечений по шкале TIMI была выше в группе тикагрелора (2,60% для 90 мг и 2,30% для 60 мг) в сравнении с плацебо (1,06%) ( $p<0,001$  для каждой дозы в сравнении с плацебо); частота случаев внутричерепных кровоизлияний или фатальных кровотечений в трех группах была 0,63, 0,71 и 0,60% соответственно.

**Выводы.** У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда давностью более одного года лечение тикагрелором значительно снижает риск сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта и повышает частоту возникновения крупных кровотечений.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ЭКСТРАСИСТОЛ, ВЫЯВЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ОБЩИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ: МЕДИЦИНСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПРЕФЕКТУРЕ ИБАРАКИ

**Цели.** Долгосрочный прогноз у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами (СЭ) остается неясным в общей популяции. Целью данного исследования было изучение прогностической значимости СЭ, выявленных у пациентов во время общих медицинских осмотров.

**Методы и результаты.** Авторы оценили данные, полученные от 63 197 человек (средний возраст  $58,8 \pm 9,9$  года; 67,6% женщин) принимавших участие в ежегодных медицинских осмотрах в 1993 г., после чего проследили их судьбу до 2008 г.

Первичная конечная точка (ПКТ) включала смерть от инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или смерть по всем причинам. ПКТ оценивали в ходе проведения 14-летнего наблюдения. Вторичной КТ была определена впервые выявленная в ходе оценки общего самочувствия фибрилляция предсердий (ФП) или наличие ФП исходно.

По сравнению с пациентами без СЭ, достоверное отношение рисков (95% ДИ) смерти от инсульта, ССЗ и смерти от всех причин у пациентов с СЭ оказалось 1,24 (0,98–1,56) для мужчин и 1,63 (1,30–2,05) для женщин, 1,22 (1,04–1,44) для мужчин и 1,48 (1,25–1,74) для женщин и 1,08 (0,99–1,18) для мужчин и 1,21 (1,09–1,34) для женщин соответственно.

ФП возникла у 386 пациентов за время наблюдения (1,05/1000 человек в год).

Наличие СЭ исходно оказалось значимым предиктором развития ФП [(95% доверительный интервал): 4,87 (3,61–6,57) для мужчин и 3,87 (2,69–5,57) для женщин].

Анализ полученных результатов также выявил, что наличие СЭ достоверно ассоциировано с увеличением риска развития ФП и заболеваемостью ССЗ даже после корректировки по другим дополнительным факторам.

**Выводы.** Наличие СЭ на ЭКГ в 12 отведениях было значимым предиктором развития ФП и связано с повышенным риском развития ССЗ в общей популяции.

### Источник:

*Nobuyuki Murakoshi, DongZhu Xu, Toshimi Sairenchi et al. // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 3 – P. 170–178. doi: 10.1093/eurheartj/ehu407.*

**PMID:** 25358506

## «ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ШТОРМ» У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРУГАДА АССОЦИИРОВАН С СИНДРОМОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

«Электрический шторм» (ЭШ) у пациентов с синдромом Бругада (СБ) – редкое, но потенциально летальное явление.

**Материал и методы.** Мы исследовали 22 мужчины с СБ и ЭШ, который определялся как 3 и более эпизода фибрилляции желудочков (ФЖ) в сутки, и сравнивали их характеристики с контрольной группой из 110 мужчин аналогичного возраста с СБ без ЭШ. Диагностическими критериями для СБ был спонтанный или медикаментозно индуцированный 1-й тип ЭКГ-феномена при отсутствии структурных заболеваний сердца. Синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) определялся как J-волна  $>0,1$  мВ от изолинии на ЭКГ или зазубрина конечной части комплекса QRS. Медикаментозная провокация ЭКГ-феномена СБ проводилась пилсикаинидом. При спонтанном первом типе ЭКГ J-волна, горизонтальная/нисходящая элевация сегмента ST была выявлена соответственно у 77, 36, и 88% пациентов с ЭШ, против 28% ( $p < 0,0001$ ), 9% ( $p = 0,003$ ) и 60% ( $p = 0,06$ ) в контрольной группе. Амплитуда J-волны была статистически значимо выше у пациентов с ЭШ в сравнении с пациентами без ЭШ ( $p = 0,03$ ). ФЖ произошла на фоне синусового ритма у 14 из 19 (74%) пациентов, и ЭШ купировался введением изопроterenолом. Всем больным с ЭШ был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с периодом наблюдения  $6,0 \pm 5,4$  года и более, прогноз больных с ЭШ был значительно хуже, чем у пациентов без ЭШ. Бепридил показал эффективность в предотвращении ФЖ у 6 больных.

**Заключение.** Выявлена высокая распространенность СРРЖ в подгруппе больных с СБ, ассоциированным с ЭШ. ЭШ эффективно подавлялся изопроterenолом или хинидином, в то время как бепридил и хинидин были эффективны в долгосрочной профилактике ФЖ у пациентов высокого риска.

### Источник:

*Kaneko Y., Horie M., Niwano S., Kusano K.F. et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, N 6. – P. 1122–1128. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001806.*

**PMID:** 25221333

## ОШИБКИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В ЯПОНИИ – РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОПИСАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

### Источник:

Fukuchi T., Iwata K., Ohji G. // *Medicine* (Baltimore). – 2014. – Vol. 93, N 27.  
doi: 10.1097/MD.0000000000000237.  
PMID: 25501088

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжелое заболевание с высоким уровнем встречаемости и смертности, к тому же все это усугубляется несвоевременной диагностикой. Мы изучили случаи ИЭ в Японии, акцентировав свое внимание на задержке диагностики, ее причинах и последствиях. Провели ретроспективное исследование 82 историй болезни пациентов, госпитализированных в больницу университета города Кобе с диагнозом ИЭ с 1 апреля 2008 г. по 31 марта 2013 г. Рассмотрели такие данные анамнеза этих пациентов, как причинные патогенные факторы, неправильное эмпирическое использование антибиотиков, наличие факторов риска ИЭ, вид специализации предшествующего врача, наблюдавшего данного больного, и продолжительность времени до постановки диагноза. Первичной конечной точкой стала 180-дневная летальность. Мы также качественно и количественно проанализировали случаи несвоевременной диагностики и предположили ее причины и последствия. Средний возраст пациентов составил  $61 \pm 14,5$  года. Половина пациентов (50%) имели основные факторы риска ИЭ, такие как искусственный сердечный клапан ( $n=10$ ), заболевания клапанов сердца ( $n=21$ ), врожденные пороки сердца ( $n=3$ ) или кардиомиопатии ( $n=2$ ). Медиана дней до постановки диагноза составила 14 дней (диапазон – от 2 дней до 1 года). Выяснили, что 53 (65%) пациента получили неверную эмпирическую антибактериальную терапию. В 40% случаев возбудителем был *Staphylococcus aureus* (MSSA 20, MRSA 13), в 32% – *Streptococcus viridans* и *Streptococcus Bovis*, в 28% были другие, в том числе неизвестные возбудители (CNS – 5, *Corynebacterium* – 3, *Cardiobacterium* – 1, *Candida* – 1). Предшествующее наблюдение пациентов у терапевтов ( $n=15$ ) и ортопедов ( $n=13$ ) вызывали задержку в диагностике. 10 (12%) пациентов умерли в течение периода наблюдения, при этом 8 из них получали несоответствующую эмпирическую антибактериальную терапию. Таким образом, в Японии наблюдается значительная задержка диагностики ИЭ. Часто назначались несоответствующие антибиотики, что могло быть связано с дальнейшим неблагоприятным прогнозом. Необходимо совершенствовать раннюю диагностику ИЭ.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АЛИРОКУМАБА В СНИЖЕНИИ ЛИПИДОВ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

### Источник:

Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et al. // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 16. – P. 1489–1499.  
doi: 10.1056/NEJMoa1501031.  
PMID: 25773378

Алирокумаб – моноклональное антитело, которое ингибирует пропротеинконвертазу субтилизинкксинного типа 9 (PCSK9), вызывая снижение уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) у пациентов, которые получают лечение статинами.

**Методы.** В рандомизированное исследование включили 2341 пациента с высоким риском сердечно-сосудистых событий, у которых уровень ХС-ЛПНП был 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) или более и которые получали лечение статинами в максимально допустимых дозах (высокая доза связана с допустимым профилем побочных эффектов) в сочетании с другой липидснижающей терапией или без нее. Пациенты были случайным образом рандомизированы на 2 группы 2:1 для получения алирокумаба (150 мг) или плацебо (1 мл) в виде подкожной инъекции каждые 2 нед в течение 78 нед. В качестве первичной конечной точки изучали процент снижения уровня ХС-ЛПНП, достигнутый к 24-й неделе, по сравнению с исходным.

**Результаты.** К 24-й неделе разница между группами алирокумаба и плацебо в степени снижения уровня ХС-ЛПНП составила 62%, при этом эффект оставался устойчивым в течение 78 нед. В группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо отмечен более высокий процент реакций на месте инъекции (5,9% против 4,2%), миалгий (5,4% против 2,9%), нейрокогнитивных расстройств (1,2% против 0,5%) и офтальмологических событий (2,95% против 1,9%). При проведении *post hoc* анализа частота серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть от коронарных заболеваний сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический приступ или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) оказалась ниже в группе алирокумаба по сравнению с группой плацебо (1,7% против 3,3%, HR 0,52; 95% ДИ 0,31–0,90;  $p=0,02$ ).



**Заключение.** В течение 78 нед алирокумаб при добавлении к терапии статинами в максимально допустимой дозировке существенно снижал уровень ХС-ЛПНП. При проведении *post hoc* анализа получены доказательства снижения частоты сердечно-сосудистых событий при применении алирокумаба.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ EVOLOSUMAB В СНИЖЕНИЕ ЛИПИДОВ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Эволокумаб – моноклональное антитело, которое ингибирует пропротеинконвертазу subtilisin, тип Kexin 9 (PCSK9), значительно уменьшает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Мы провели 2 исследования, чтобы изучить долгосрочные данные.

**Методы.** В 2 открытых рандомизированных исследования включили 4465 пациентов, завершивших 1 из 12 исследований II или III фазы («материнские испытания») эволокумаба. Независимо от того, в какой группе пациенты находились в первоначальных исследованиях, их рандомизировали в соотношении 2:1 – получающие эволокумаб (140 мг каждые 2 нед или 420 мг в месяц) плюс стандартную терапию и получающие только стандартную терапию. Пациенты наблюдались в среднем в течение 11,1 мес с оценкой уровня липидов и безопасности, а также по сердечно-сосудистым осложнениям, включая смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, коронарную реваскуляризацию, инсульт, ТИА и сердечную недостаточность. Данные из двух исследований были объединены для анализа.

**Результаты.** По сравнению со стандартной терапией, эволокумаб снижал уровень ЛПНП холестерина на 61%, со 120 до 48 мг/dl ( $p<0,001$ ). Большинство побочных эффектов с одинаковой частотой встречались в обеих группах, хотя нейрокогнитивные события сообщались чаще в группе эволокумаба. Риск неблагоприятных событий, в том числе нейрокогнитивных, значительно не менялся в зависимости от достигнутого уровня ХС-ЛПНП. Частота сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года снижалась с 2,18% в группе стандартной терапии до 0,95% в группе эволокумаба (ОР 0,47; 95% ДИ 0,28–0,78;  $p=0,003$ ).

**Выводы.** В течение почти одного года схема Эволокумаб + стандартная терапия по сравнению со стандартной терапией значительно снижала уровень ХС – ЛПНП и частоту сердечно-сосудистых осложнений.

### Источник:

*Sabatine M.S.,  
Giugliano R.P.,  
Wiviott S.D. et al. //*  
New Engl. J. Med. – 2015.  
– Vol. 372 N. 16 –  
P. 1500–1509.  
doi: 10.1056/  
NEJMoa1500858.

PMID: 25773607

## ИСХОДЫ АНАТОМИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТИРОВАНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

У многих пациентов отмечаются боли ангинального характера, и часто для верификации диагноза ишемической болезни сердца проводится диагностическое исследование, хотя данные рандомизированных исследований весьма ограничены.

**Методы.** С помощью случайной выборки мы распределили 10 003 симптомных пациентов на 2 группы: 1-я группа – с первоначально анатомическим тестированием с проведением КТ-ангиографии и 2-я группа – с функциональным тестированием (электрокардиография с физической нагрузкой, ядерный стресс-тест или стресс-эхокардиография). Комбинированная первичная конечная точка включала летальный исход, инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии или серьезные осложнения. В качестве вторичной конечной точки рассматривали инвазивную катетеризацию сердца, которая не выявила обструктивного коронарного атеросклероза и радиационную экспозицию.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $60,8\pm 8,3$  года, 52,7% женщины, 87,7% отмечали ангинальные боли или одышку при нагрузке. Предтестовая вероятность ИБС составила  $53,3\pm 21,4\%$ . В последующие 25 мес первичная конечная точка зарегистрирована у 164 из 4996 пациентов в 1-й группе (3,3%) и у 151 из 5007 (3,0%) во 2-й группе (ОШ с поправкой составило 1,04; 95% ДИ 0,83–1,29,  $p=0,75$ ). КТ-ангиография была связана с меньшим количеством катетеризаций, выявивших неструктивный коронарный атеросклероз по сравнению с функциональным тестированием (3,4% против 4,3%,  $p=0,02$ ), хотя большинство пациентов в 1-й группе подвергались катетеризации в течение 90 дней после рандомизации (12,2% против 8,1%). Медиана

### Источник:

*Douglas P.S.,  
Hoffmann U.,  
Patel M.R. et al. //*  
New Engl. J. Med. – 2015. –  
Vol. 372, N 14. –  
P. 1291–1300.  
doi: 10.1056/  
NEJMoa1415516.

PMID: 25773919



кумулятивной радиационной экспозиции на 1 человека была ниже в 1-й группе, по сравнению с аналогичными показателями пациентов группы функционального тестирования (10,0 против 11,3 м<sup>3</sup>в), но у 32,6% пациентов 2-й группы экспозиции не было, в итоге доля экспозиции была выше у больных с проведением КТ-ангиографии (в среднем 12,0 против 10,1 м<sup>3</sup>в,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** У симптомных пациентов с подозрением на ИБС, которым требуется неинвазивное тестирование, стратегия первоначального проведения КТ-ангиографии сопоставима с функциональным тестированием и не улучшает клинические исходы в последующие 2 года.

## СРАВНЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЯ СПИРОНОЛАКТОН, У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: 6-МЕСЯЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PRAGUE-15

### Источник:

Rosa J., Widimský P., Toušek P., Petrák O. et al. // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 407–413.  
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.  
PMID: 25421981

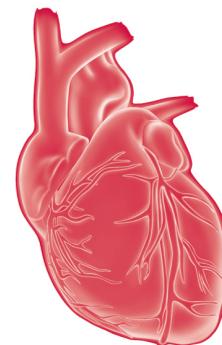
Это проспективное рандомизированное открытое многоцентровое исследование по оценке эффективности катетерной почечной денервации (Symplicity, Medtronic) в сравнении с интенсивным фармакологическим лечением, включая спиронолактон (при хорошей переносимости), у пациентов с истинно резистентной артериальной гипертензией. Для доказательства резистентности артериальной гипертензии проводили 24-часовой мониторинг АД после исключения пациентов со вторичной артериальной гипертензией, а также измерение в плазме концентрации препаратов перед включением в исследование для подтверждения приверженности пациентов к терапии.

106 пациентов были рандомизированы на 2 группы: пациенты, которым выполнялась почечная денервация ( $n=52$ ), и пациенты, получавшие интенсивное фармакологическое лечение ( $n=54$ ), с исходным уровнем АД  $159 \pm 17$  и  $155 \pm 17$  мм рт.ст. и средним количеством принимаемых препаратов 5,1 и 5,4 соответственно. Значительное снижение среднего систолического АД за сутки после 6 мес лечения было сопоставимо в обеих группах:  $-8,6$  мм рт.ст. (95% ДИ:  $-11,8, -5,3$ ;  $p < 0,001$ ) при почечной денервации в сравнении с  $-8,1$  мм рт.ст. (95% ДИ:  $-12,7, -3,4$ ;  $p = 0,001$ ) при фармакологическом лечении. Кроме того, наблюдалось значительное снижение офисного систолического АД:  $-12,4$  мм рт.ст. (95% ДИ:  $-17,0, -7,8$ ;  $p < 0,001$ ) при почечной денервации в сравнении с  $-14,3$  мм рт.ст. (95% ДИ:  $-19,7, -8,9$ ;  $p < 0,001$ ) в фармакологической группе. Межгрупповые различия были незначимыми. Среднее количество антигипертензивных препаратов, применяемых после 6 мес лечения, было значительно выше в фармакологической группе ( $+0,3$  препарата;  $p < 0,001$ ). Значительное повышение креатинина сыворотки крови и параллельное снижение клиренса креатинина наблюдались в фармакологической группе; различия между группами были погранично значимыми. 6-месячные результаты данного исследования подтвердили безопасность почечной денервации.

Таким образом, почечная денервация приводит к снижению АД, сравнимому с усиленной фармакотерапией.

*Благодарность за помощь в переводе: С.А. Андреевой (Самара), М.А. Антимоновой (Самара), Е.Ю. Губаревой (Самара), С.А. Гудковой (Самара), А.А. Горохову (Самара), Е.Ю. Костырину (Самара), И.С. Мулловой (Самара), О.А. Рубаненко (Самара), Е.Д. Стальной (Новокуйбышевск), Н.А. Черепановой (Самара), А.В. Шишковой (Самара), Т.В. Щербаковой (Новокуйбышевск).*

# Феномен замедленного коронарного кровотока, или кардиальный синдром Y (обзор)



А. Шариф-Якан, Д. Дивчев,  
У. Траутвейн, К.А. Нинабер

Кардиологическое отделение Университетской клиники, Росток, Германия

Инфаркт миокарда у молодых людей – редкое явление, лишь изредка обусловленное атеросклеротическим поражением коронарных артерий, за исключением случаев семейных гиперлипидемий с ускоренным развитием атеросклероза. Потенциальные причины поражения миокарда в молодом возрасте различны, однако большую долю среди них составляют некоронарные патологические процессы, например вирусный миокардит. Заболевания коронарных артерий, вызывающие инфаркт миокарда у молодых пациентов, представляют сложную задачу для любого лечащего врача; они в большинстве случаев подпадают под категорию «вазомоторных поражений коронарных артерий». Феномен замедления коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon – CSFP), или, как его стали называть в последнее время, кардиальный син-

дром Y (Cardiac Syndrome Y – CSY), представляет собой относительно плохо изученное микрососудистое поражение коронарных артерий. Его причина лежит в повышении сопротивляемости микрососудистого русла коронарных артерий кровотоку, что может привести к инфаркту миокарда в состоянии покоя у молодых лиц. Установление этого диагноза может представлять особую сложность. Уникальные характеристики CSFP/CSY обосновывают потребность выделения особой группы в классификации вазомоторных поражений коронарных артерий. В настоящем обзоре мы вкратце обсуждаем неатеросклеротические поражения коронарных артерий, выделяя их ключевые клинические признаки, и более подробно рассматриваем CSFP/CSY, включая его эпидемиологию, патофизиологию, диагноз, прогноз и лечение.

## Ключевые слова:

феномен замедления коронарного кровотока, микрососудистые поражения коронарных артерий, макрососудистые поражения коронарных артерий, кардиальный синдром Y, дисфункция эндотелиальных клеток

## The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y»: a review

A. Sharif-Yakan, D. Divchev,  
U. Trautwein, Ch.A. Nienaber

Division of Cardiology, University Hospital Rostock, Germany

Myocardial infarction in young individuals is a rare event that is seldom due to atherosclerotic coronary artery diseases, except in the setting of familial hyperlipidemias with accelerated atherosclerosis. Potential etiologies of myocardial injury in young patients are various, but non-coronary pathologies causing direct myocardial injury e.g. viral myocarditis, account for the majority of cases. Coronary artery diseases causing myocardial infarction in young patients represent a challenge to any treating physician; they mostly fall into the category of “coronary artery vasomotor disorders”. The coronary slow flow phenomena or as more recently called “cardiac syndrome Y”

is a relatively poorly understood microvascular coronary artery disorder caused by increased microvascular coronary artery resistance to flow that may result in myocardial infarction at rest in young individuals, the diagnosis can be especially challenging. The unique characteristics of the CSFP/CSY prompted the call for a separate classification within coronary artery vasomotor disorders. In this review we discuss in brief non-atherosclerotic coronary artery disorders, highlighting key clinical features, then we move to an in depth review of the CSFP/CSY including its: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis prognosis and management.

## Keywords:

coronary slow flow phenomenon, microvascular coronary artery disorders, macrovascular coronary artery disorders, cardiac syndrome Y, endothelial cell dysfunction

*Reviews in Vascular Medicine. 2014. Vol. 2, Is. 4. P. 118–122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvm.2014.07.001>*

Инфаркт миокарда у молодых людей – редкое явление [1], лишь изредка обусловленное атеросклеротическим патологическим процессом, за исключением случаев семейных гиперлипидемий с ускоренным развитием атеросклероза [1]. Потенциальные причины повреждения миокарда у молодых лиц включают кардиомиопатии, миокардит (вирусный, бактериальный или аутоиммунный), перикардит [2], злоупотребление веществами, вызывающими коронарораспазм или прямое повреждение миокарда (кокамин, метамфетамины, кофеин в токсичных дозах либо алкоголь или энергетические напитки) [3–5]. Кроме того, существуют такие варианты, как врожденные аномалии коронарных артерий, приводящие

к диссекции [6], тромбоз/эмболия коронарной артерии из-за гиперкоагуляции [7], инфильтративные заболевания (амилоидоз) [8], применение кардиотоксических лекарственных препаратов (антрациклины при злокачественных новообразованиях) [9], лучевая терапия грудной клетки [10], однако встречаются они крайне редко.

Заболевания коронарных артерий неатеросклеротического генеза нередки [11], они описываются как вазомоторные поражения коронарных артерий. В широком смысле их можно разделить на две категории: макрососудистые и микрососудистые поражения коронарных артерий, в зависимости от того, что в них вовлечутся эпикардальные коронарные артерии, или микрососудистое коронарное

русло [2, 11]. Самое раннее описание коронарного вазомоторного поражения сделано Принцметалом и носит также название вариантной стенокардии [12, 68]. Позднее Arbogast и соавт. сообщили о пациентах, жалующихся на боли в грудной клетке при физической нагрузке, типичные для стабильной стенокардии, однако при этом ангиографическая картина эпикардиальных коронарных артерий у них была в норме. Заболевание у этих пациентов было описано как кардиальный синдром X (CSX) [13], и для установления подобного диагноза требовались наличие эпизодов стенокардической боли в грудной клетке во время физической нагрузки при условии нормальной ангиографической картины коронарных сосудов и исключение спазма коронарных артерий, кроме того, был необходим положительный результат стрессового теста с физической нагрузкой [2, 14]. Значительное количество пациентов, однако, не удовлетворяло всем диагностическим критериям CSX, и в последующем было признано, что микрососудистые поражения коронарных артерий представляют собой гетерогенную группу заболеваний.

Макрососудистые поражения коронарных артерий представлены вариантной стенокардией, вызываемой спазмом эпикардиальных коронарных артерий, характеризуются эпизодами тяжелого коронарного стеноза и спонтанной ишемией при воздействии холода или лекарственных препаратов [2, 12, 15]. Эпизоды стенокардии возникают в покое, в период между полночью и ранним утром [16] и быстро разрешаются при сублингвальном приеме нитратов [2, 17], при этом на электрокардиограмме (ЭКГ) часто наблюдается подъем сегмента *ST*, но может также отмечаться депрессия сегмента *ST*, а в некоторых случаях нормальная ЭКГ [18].

Микрососудистые поражения коронарных артерий не выделены в отдельную нозологическую единицу, представленную CSX. Скорее, они составляют гетерогенную группу заболеваний, при которых основной патологический процесс протекает на уровне микрососудистого коронарного русла [2, 11]. Нарушение резерва коронарного кровотока у пациентов с синдромом X получило название микрососудистой стенокардии [19]. Напротив, микрососудистый спазм может представлять собой отдельную нозологическую единицу, входящую в группу микрососудистых вазомоторных коронарных поражений. Последние обусловлены спазмом коронарных микрососудов, провоцируемым ацетилхолином и приводящим к боли в грудной клетке с ишемическими изменениями ЭКГ и образованием лактата [20]. Основные различия между этими заболеваниями обобщены в табл. 1.

Замедление коронарного кровотока, впервые описанное Тамбе и соавт. [21], определяется при ангиографии как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии [35]. Возможно поражение одного или более коронарных сосудов [23]. Патофизиологический механизм, лежащий в основе CSFP, как предполагают, заключается в повышении сопротивления микрососудистого русла коронарных артерий в покое [24, 35]. Клинические характеристики отличают это состояние от других микрососудистых пораже-

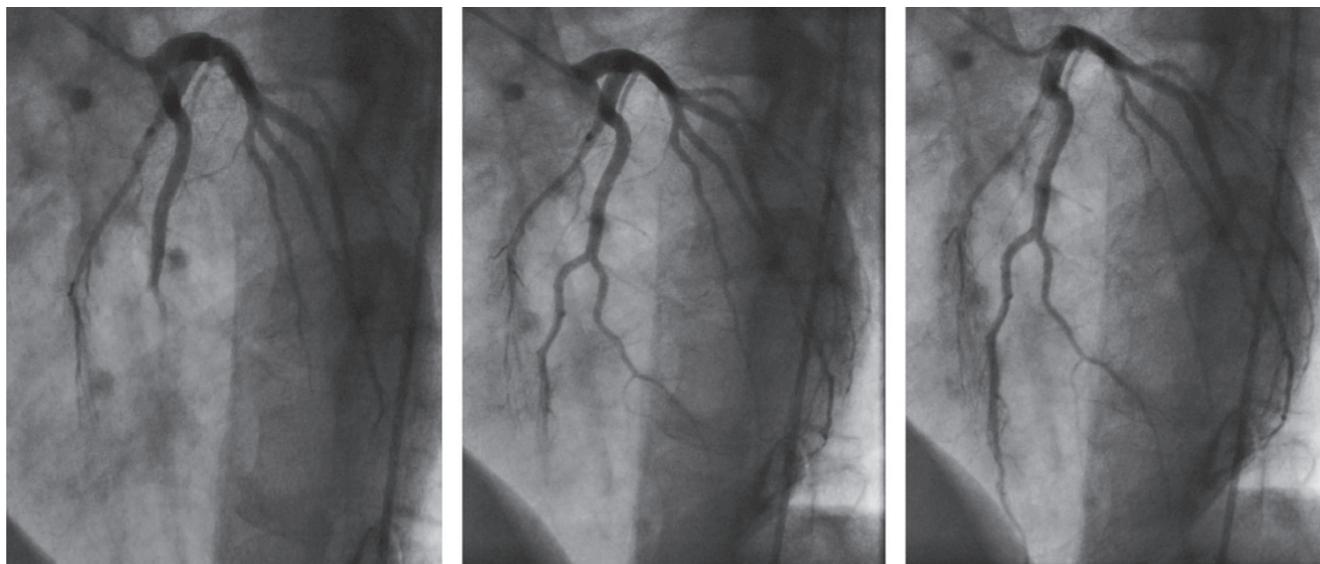
ний коронарных артерий, что требует отдельной классификации [24–31]. Название «кардиальный синдром Y» было предложено исходя из возможной роли в его патофизиологии нейрпептида Y [29, 32, 33, 69].

Скорректированная шкала TIMI, предложенная Gibson [34], была использована для количественной оценки замедления кровотока основывается на числе кадров, проходящих до момента достижения контрастным веществом заданной дистальной точки коронарной артерии [34]. Значение, превышающее 2 SD-диапазона нормальных значений,  $-21 \pm 3,5$  – соответствует диагнозу замедления кровотока, а допустимым результатом ангиографического исследования считается количество кадров  $\geq 27$  [22] (см. рисунок). Очень важно различать первичное и вторичное замедление кровотока: в первом случае оно может быть результатом первичного заболевания, такого как CSFP/CSY, во втором – следствием заболевания, вызывающего повышение сопротивления кровотоку в кровеносных сосудах и обусловленного эктазией, спазмом, стенозом, случайной воздушной эмболией коронарной артерии, миокардиальной дисфункцией [24, 36], стенозом, связанным с остаточными явлениями инфаркта [27] или гипертрофией левого желудочка, приводящего к микрососудистой дисфункции [27]. Чувствительность и специфичность ангиографического определения замедления кровотока в зависимости от его связи с CSY пока неизвестны.

Распространенность CSFP колеблется в пределах 1–5% всех коронарных ангиограмм, проведенных у пациентов, поступивших по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) [23, 24]. Типичные пациенты с CSFP: молодые мужчины, поступившие с явлениями ОКС [23, 24], часто курильщики [24]. Связь CSFP с метаболическим синдромом установлена только Yilmaz и соавт. [37], в то время как Hawkins и соавт. установили связь с ожирением, но не с метаболическим синдромом. Болевой синдром обычно продолжительный, возникает в состоянии покоя аналогично вариантной стенокардии [38]. Толерантность к физическим нагрузкам обычно сохранена, свидетельством чего служат исследования, документально подтверждающие падение сосудистого сопротивления коронарных сосудов и даже лучшую коронарную перфузию при физической нагрузке у пациентов с CSFP [2, 38]. Положительные результаты определения сердечных ферментов и истинный инфаркт миокарда встречаются нечасто – около 8%, по данным различных авторов [24, 39, 40, 44]. Неизвестно, свидетельствуют ли положительные результаты определения маркеров о худшем исходе; однако при этом отмечались злокачественные желудочковые аритмии, смертельные исходы [24, 40–42], а также удлинение интервала *Q-T* и дисперсии значений интервала *Q-T* [24, 43]. Неизвестно также, изменяется ли ЭКГ на момент обращения или в контексте тестирования под нагрузкой у пациентов с CSFP. Некоторые исследователи сообщают об изменениях ЭКГ в состоянии покоя, а также положительных результатах тестирования под нагрузкой [27], в то же время другие оценивают результаты тестирования под нагрузкой как нормальные [21, 24, 44]. Beltrame и соавт. установили, что только у 36% пациентов происходят патологические изменения сегмента *ST* и зубца *T* на ЭКГ [24].

**Таблица 1.** Вазомоторные поражения коронарных артерий (краткие характеристики)

Критерий	Макрососудистые заболевания коронарных артерий	Микрососудистые заболевания коронарных артерий			
	Стенокардия Принцметала	CSX	микрососудистая стенокардия	CSFP	спазм сосудов микроциркуляторного русла
Боль в грудной клетке	В покое – рано утром	Продолжительная боль – при нагрузке	Вариабельно, но часто в покое	Продолжительная – в покое	Боль в грудной клетке в покое
Ангиография	Спазм эпикардиальных коронарных артерий	Норма	Норма	Норма, но поступление контраста замедлено	Норма
Патофизиологический механизм	Спонтанный тяжелый спазм эпикардиальных коронарных артерий	Не выяснено/ дисфункция сосудов микроциркуляторного русла	Не выяснено/ нарушение со стороны гладких мышц сосудов	Не выяснено/ повышение сопротивления сосудов микроциркуляторного русла	Спазм мелких ветвей коронарных артерий
Факторы риска	Курение	Состояние перименопаузы	Неизвестно	Мужской пол, ожирение	Женский пол, положительный семейный анамнез
Резерв коронарного кровотока	Норма	Норма	Нарушен	Норма/обсуждается	Обсуждается
Ответ на нитраты	Быстрая регрессия симптомов	Обычно ответ отсутствует	Обычно ответ отсутствует	Вариабельно	Вариабельно
Нагрузочный стресс-тест	Обычно отрицательный	Положительный	Обычно отрицательный	Обычно отрицательный/обсуждается	Обычно отрицательный
Диагностический тест	Провокационный тест с алкалоидами спорыньи или холинергическими средствами	Отсутствует	Отсутствует/ патологическое изменение реакции коронарного кровотока при CSX	Отсутствует	Ацетилхолин вызывает ишемию при отсутствии спазма эпикардиальных коронарных артерий
Лечение	Блокаторы кальциевых каналов, нитраты, отказ от курения	β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, имипрамин в низких дозах. Другие препараты: польза ограничена	Блокаторы кальциевых каналов, имипрамин в низких дозах	Дипиридамо́л, мифефради́л, другие препараты исследуются	Не выяснено, однако предлагается комбинация блокаторов кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
Группы пациентов, наиболее подверженных заболеванию	Курильщики	Женщины в менопаузе	Женщины	Молодые мужчины	Женщины



**Рис. 1.** Коронарная ангиография у 27-летнего мужчины с CSFP, демонстрирующая замедленное продвижение контрастного вещества в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии при нормальной картине эпикардиальных коронарных артерий. Количество кадров TIMI – 56. (Материал предоставлен проф. С.А. Nienaber.)

**Таблица 2.** Феномен замедления коронарного кровотока, или кардиальный синдром Y (краткие характеристики)

Критерий	Характерные показатели
Клинические характеристики	Ангиографически выявляемое замедление кровотока, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI >27 Молодые мужчины, с ожирением, курильщики, поступившие с острым коронарным синдромом, наличие метаболического синдрома не доказано Нечастые изменения ЭКГ при тесте под нагрузкой, некоторые исследователи сообщают об изменениях ЭКГ в покое Большая продолжительность приступа стенокардии с вариабельным ответом на нитраты, редко инфаркт миокарда и повышение уровня сердечных ферментов
Патофизиологический механизм	Повышение сопротивления кровотоку в ложе микроциркуляторного русла коронарной артерии Возможна дисфункция эндотелиальных клеток Возможно влияние нейропептида Y, эндотелина-1 и тромбосана A <sub>2</sub> Возможно усиление агрегации тромбоцитов
Лечение и прогноз	Рецидивирующая боль в грудной клетке и частые повторные поступления в стационар отмечаются у 80% пациентов Возможно повышение риска аритмий Повышенный риск инфаркта миокарда Дипиридамол* и мибефрадил Регулярное последующее наблюдение

**Примечание.** \* Препарат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств РФ. **Прим. ред.**

Данные исследований, однако, в большей мере свидетельствуют в пользу нормальных результатов нагрузочного теста и патологических изменений ЭКГ в покое у пациентов с CSFP, что согласуется с доказательствами повышения микрососудистого сопротивления в покое [21, 24, 44]. Существуют разногласия по вопросу наличия или отсутствия элемента систолической и/или диастолической дисфункции у пациентов с CSFP, о чем имеется несколько противоречивых сообщений [23, 45–49]. Hawkins и соавт. установили отсутствие статистического различия частоты поражения сосудов; поражение одного сосуда встречалось так же часто, как поражение двух или трех сосудов. Тем не менее по мере увеличения количества пораженных сосудов тяжесть заболевания возрастает [23].

Имеются также противоречивые сообщения в отношении наиболее часто поражаемого коронарного сосуда, без какого-либо окончательного вывода [23, 24, 38].

Хотя патофизиологическая картина CSFP еще полностью не исследована, полагают, что центральную роль играет сопротивление микрососудистого русла коронарных артерий в покое [38, 70]. Причиной, лежащей в основе этого явления, может быть дисфункция эндотелиальных клеток, с учетом гистологических доказательств отечности и дегенеративных изменений эндотелиальных клеток, а также сужения сосудистого просвета и фиброзно-мышечной гиперплазии у пациентов с CSFP [51–53]. Напротив, другие исследователи сообщают о сохранении функции эндотелиальных клеток [54], а некоторые рассматривают CSFP как проявление



ранних стадий атеросклероза [55]. Тем не менее отсутствие связи между CSFP и артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией свидетельствует против этой гипотезы. Есть сообщения о том, что определенную роль в патофизиологическом механизме этого нарушения играет несоответствующее высвобождение вазоконстрикторных алкалоидов нейропептида Y, эндотелина-1 и тромбоксана A<sub>2</sub> [50, 55, 56, 57]. Также сообщают о наличии у пациентов с CSFP усиления агрегации тромбоцитов [58].

Консенсус по оптимальному ведению пациентов с CSFP до сих пор не достигнут [38]. Есть данные, что дипиридамо́л [59] и мибефрадил [60] улучшают ангиографически определяемый кровоток у пациентов с CSFP. Мибефрадил, блокатор кальциевых каналов Т-типа, снижает частоту приступов стенокардии, что было показано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [60], но он отсутствует на рынке. Для лечения пациентов с CSFP также использовались небиволол [61–64], никорандил [65] и триметазидин [66]. У пациентов с подтвержденным инфарктом миокарда рекомендуется применение стандартного арсенала фармакологических средств (ацетилсалициловая кислота, β-адреноблокаторы и статины) с целью вто-

ричной профилактики заболевания [38]. Обычно пациенты могут страдать от значительного ухудшения качества жизни, характеризующегося рецидивированием боли в грудной клетке (до 80% пациентов) и необходимостью повторных госпитализаций (до 30%) [24, 38, 43]. После установления диагноза отмечались инфаркт миокарда, злокачественные желудочковые аритмии и даже случаи смерти [38, 40, 41], однако их частота неизвестна. Использовались отдельные биохимические маркеры, такие как уровень мочевой кислоты в сыворотке, количество тромбоцитов, уровень глюкозы через 2 ч после приема пищи и высокочувствительный тест на С-реактивный белок [67], которые, однако, не являются общепризнанными. По этой причине наибольшее значение для пациентов с CSFP имеет регулярное последующее наблюдение с целью мониторинга возникновения аритмий и/или некроза миокарда.

Сводные данные о CSFP/CSY представлены в табл. 2.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы заявляют об отсутствии у них какого-либо конфликта интересов, который может иметь отношение к данной статье.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кардиологическое отделение Университетской клиники, Росток, Германия:

**Шариф-Якан Ахмад (Sharif-Yakan Ahmad)** – доктор медицины

E-mail: ams33@aub.edu.lb

**Дивчев Димитар (Divchev Dimitar)** – терапевт, специалист по ишемической болезни сердца

**Траутвейн Ульрих (Trautwein Ulrich)** – терапевт

**Нейнабер Кристоф А. (Nienaber Christoph A.)** – профессор, сертифицированный терапевт, кардиолог и специалист по сердечно-сосудистой хирургии

#### ЛИТЕРАТУРА

- Osula S., Bell G., Hornung R. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management // *Postgrad. Med. J.* 2002. Vol. 78, N 915. P. 27–30.
- Di Fiore D.P., Beltrame J.F. Chest pain in patients with normal angiography: could it be cardiac? // *Int. J. Evidence-Based Healthcare.* 2013. Vol. 11, N 1. P. 56–68.
- Sanaei-Zadeh H. With which mechanism the overuse of energy drinks may induce acute myocardial ischemia? // *Cardiovasc. Toxicol.* 2012. Vol. 12, N 3. P. 273–274.
- Wilson R.E., Kado H.S., Samson R., Miller A.B. A case of caffeine-induced coronary artery vasospasm of a 17-year-old male // *Cardiovasc. Toxicol.* 2012. Vol. 12, N 2. P. 175–179.
- Pearson T.A. Alcohol and heart disease // *Circulation.* 1996. Vol. 94, N 11. P. 3023–3025.
- Dagalp Z., Pamir G., Alpman A., Ömürlü K. et al. Coronary artery aneurysms report of two cases and review of the literature // *Angiology.* 1996. Vol. 47, N 2. P. 197–201.
- Manzar K.J., Padder F.A., Conrad A.R., Freeman I. et al. Acute myocardial infarction with normal coronary artery: a case report and review of literature // *Am. J. Med. Sci.* 1997. Vol. 314, N 5. P. 342–345.
- Ogawa H., Mizuno Y., Ohkawara S. et al. Cardiac amyloidosis presenting as microvascular angina a case report // *Angiology.* 2001. Vol. 52, N 4. P. 273–278.
- Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125, N 1. P. 47–58.
- Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C., Fajardo L.F. et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management // *Semin. Radiat. Oncol.* 2003. Vol. 13, N 3. P. 346–356.
- Cannon R.O. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, N 10. P. 877–885.
- Prinzmetal M., Ekmekci A., Toyoshima H., Kwoczynski J.K. Angina pectoris: III. Demonstration of a chemical origin of ST deviation in classic angina pectoris, its variant form, early myocardial infarction, and some noncardiac conditions // *Am. J. Cardiol.* 1959. Vol. 3, N 3. P. 276–293.
- Arbogast R., Bourassa M.G. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 1973. Vol. 32, N 3. P. 257–263.
- Vermeltfoort I., Rajmakers P., Riphagen I. et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data // *Clin. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 99, N 8. P. 475–481.
- Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A. et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina // *Int. J. Cardiol.* 2007. Vol. 118, N 1. P. 41–47.
- Kang J.A., Lee Y.S., Jeong S.H. et al. Clinical characteristics of patients with variant angina // *Korean J. Med.* 2002. Vol. 63, N 2. P. 195–202.



17. Distante A., Maseri A., Severi S., Biagini A. et al. Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate: a double crossover study in a coronary care unit // *Am. J. Cardiol.* 1979. Vol. 44, N 3. P. 533–539.
18. Mishra P.K. Variations in presentation and various options in management of variant angina // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29, N 5. P. 748–759.
19. Cannon R.O., Epstein S.E. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* 1988. Vol. 61, N 15. P. 1338–1343.
20. Mohri M., Koyanagi M., Egashira K. et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm // *Lancet.* 1998. Vol. 351, N 9110. P. 1165–1169.
21. Tambe A., Demany M., Zimmerman H.A., Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries — a new angiographic finding // *Am. Heart J.* 1972. Vol. 84, N 1. P. 66–71.
22. Beltrame J.F. Coronary slow flow phenomenon // *Cardiovasc. Med. Gen. Pract.* 2011. Vol. 15 (Autumn). P. 24.
23. Hawkins B.M., Stavrakis S., Rousan T.A., Abu-Fadel M. et al. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations // *Circ. J. (Off. J. Jpn Circ. Soc.).* 2012. Vol. 76, N 4. P. 936.
24. Beltrame J.F., Limaye S.B., Horowitz J.D. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder // *Cardiology.* 2002. Vol. 97, N 4. P. 197–202.
25. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management // *Circulation.* 2010. Vol. 121, N 21. P. 2317–2325.
26. Li J.-J., Xu B., Li Z.-C., Qian J. et al. Is slow coronary flow associated with inflammation? // *Med. Hypotheses.* 2006. Vol. 66, N 3. P. 504–508.
27. Leone M.C., Gori T., Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac Y syndrome? // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. Vol. 39, N 1. P. 185–190.
28. Bencze J., Kiss R.G., Toth-Zsomboki E. et al. Characterisation of coronary X syndrome subtypes identified by coronary blood flow velocity // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 349.
29. Fineschi M., Gori T. Coronary slow flow: description of a new cardiac Y syndrome // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 137, N 3. P. 308–310.
30. Paul L., Jani D., Menete A., Mocumbi A.O. et al. Coronary slow-flow phenomenon // *Cardiovasc. J. Afr.* 2007. Vol. 18, N 6. P. 385.
31. Goel P.K., Gupta S.K., Agarwal A., Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X // *Angiology.* 2001. Vol. 52, N 8. P. 507–514.
32. Fineschi M., Gori T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome YA microvascular angina awaiting recognition // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56, N 3. P. 239–240.
33. Muxel S., Fineschi M., Hauser E.-R., Gori T. Coronary slow flow or syndrome Y: dysfunction at rest, preserved reactivity of the peripheral endothelium // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 147, N 1. P. 151–153.
34. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L. et al. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow // *Circulation.* 1996. Vol. 93, N 5. P. 879–888.
35. Beltrame J.F. Defining the coronary slow flow phenomenon // *Circ. J.* 2012. Vol. 76, N 4. P. 818.
36. Kelly R.F., Sompalli V., Sattar P., Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm // *Clin. Cardiol.* 2003. Vol. 26, N 7. P. 319–322.
37. Yilmaz H., Demir I., Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow // *Acta Cardiol.* 2008. Vol. 63, N 5. P. 579–584.
38. Ganz P. The coronary slow flow phenomenon // *Chest Pain with Normal Coronary Arteries.* Springer, 2013. P. 101–117.
39. Kapoor A., Goel P.K., Gupta S. Slow coronary flow — a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report // *Int. J. Cardiol.* 1998. Vol. 67, N 3. P. 257–261.
40. Przybojewski J.Z., Becker P.H. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to slow-flow phenomenon in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report // *Angiology.* 1986. Vol. 37, N 10. P. 751–761.
41. Saya S., Hennebry T.A., Lozano P., Lazzara R. et al. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature // *Clin. Cardiol.* 2008. Vol. 31, N 8. P. 352–355.
42. Amasyali B., Turhan H., Kose S. et al. Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow // *Int. J. Cardiol.* 2006. Vol. 109, N 3. P. 427–429.
43. Voelker W., Euchner U., Dittmann H., Karsch K. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries // *Clin. Cardiol.* 1991. Vol. 14, N 4. P. 307–313.
44. Nava L.G., Monteverde C., Jauregui R. et al. X syndrome. Angiographic findings // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1989. Vol. 59, N 3. P. 257.
45. Baykan M., Baykan E.C., Turan S. et al. Assessment of left ventricular function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with slow coronary flow // *Echocardiography.* 2009. Vol. 26, N 10. P. 1167–1172.
46. Sevimli S., Buyukkaya E., Gundogdu F. et al. Left ventricular functions in patients with coronary slow flow: a tissue Doppler study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 560.
47. Sezgin A.T., Topal E., Barutcu I. et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study // *Angiology.* 2005. Vol. 56, N 4. P. 397–401.
48. Aksakal E., Islamoğlu Y., Simsek Z. et al. The association of coronary slow flow with time to peak systolic strain // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars. (Turk. Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir).* 2011. Vol. 39, N 1. P. 29–34.
49. Nurkalem Z., Gorgulu S., Uslu N. et al. Longitudinal left ventricular systolic function is impaired in patients with coronary slow flow // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2009. Vol. 25, N 1. P. 25–32.
50. Di Donato M., Fantini F., Maioli M., Prisco D. et al. Blood velocity in the coronary artery circulation: relation to thromboxane A2 levels in coronary sinus in patients with angiographically normal coronary arteries // *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* 1987. Vol. 13, N 3. P. 162–166.
51. Mangieri E., Macchiarelli G., Ciavolella M. et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries // *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* 1996. Vol. 37, N 4. P. 375–381.
52. Mosseri M., Yarom R., Gotsman M., Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries // *Circulation.* 1986. Vol. 74, N 5. P. 964–972.
53. Camsarl A., Pekdemir H., Cicek D. et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow // *Circ. J. (Off. J. Jpn Circ. Soc.).* 2003. Vol. 67, N 12. P. 1022–1028.



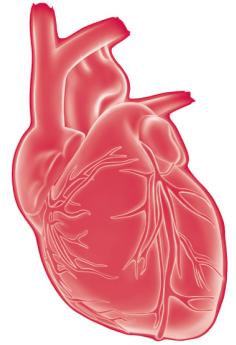
54. Kopetz V., Kennedy J., Heresztyn T., Stafford I. et al. Endothelial function, oxidative stress and inflammatory studies in chronic coronary slow flow phenomenon patients // *Cardiology*. 2012. Vol. 121, N 3. P. 197–203.
55. Pekdemir H., Cin V.G., Çiçek D. et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS // *Acta Cardiol*. 2004. Vol. 59, N 2. P. 127–134.
56. Larkin S.W., Clarke J.G., Keogh B.E. et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog // *Am. J. Cardiol*. 1989. Vol. 64, N 14. P. 956–958.
57. Clarke J., Kerwin R., Larkin S. et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris // *Lancet*. 1987. Vol. 329, N 8541. P. 1057–1059.
58. Gökce M., Kaplan S., Tekelioglu Y., Erdogan T. et al. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow // *Clin. Cardiol*. 2005. Vol. 28, N 3. P. 145–148.
59. Kurtoglu N., Akcay A., Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow // *Am. J. Cardiol*. 2001. Vol. 87, N 6. P. 777–779.
60. Beltrame J.F., Turner S.P., Leslie S.L., Solomon P. et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon // *Am. J. Cardiol*. 2004. Vol. 44, N 1. P. 57–62.
61. Albayrak S., Ordu S., Yuksel H., Ozhan H. et al. Efficacy of nebivolol on flow-mediated dilation in patients with slow coronary flow // *Int. Heart J*. 2009. Vol. 50, N 5. P. 545–553.
62. Tiryakioglu S., Tiryakioglu O., Ari H., Basel M.C. et al. Effects of nebivolol on endothelial function and exercise parameters in patients with slow coronary flow // *Clin. Med.: Cardiology*. 2009. Vol. 3. P. 115.
63. Akcay A., Acar G., Kurutas E. et al. Beneficial effects of nebivolol treatment on oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2010. Vol. 38, N 4. P. 244–249.
64. Günes Y., Tuncer M., Güntekin U., Ceylan Y. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow // *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD (Anatolian J. Cardiol.)*. 2009. Vol. 9, N 4. P. 290.
65. Sadamatsu K., Tashiro H., Yoshida K. et al. Acute effects of isosorbide dinitrate and nicorandil on the coronary slow flow phenomenon // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2010. 2009. Vol. 10, N 3. P. 203–208.
66. Topal E., Ozdemir R., Barutcu I. et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow // *J. Electrocardiol*. 2006. 2009. Vol. 39, N 2. P. 211–218.
67. Xia S., Deng S.-B., Wang Y. et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow // *Heart Vessels*. 2011. 2009. Vol. 26, N 5. P. 480–486.
68. Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R., Wada T. et al. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris: preliminary report // *Am. J. Med*. 1959. 2009. Vol. 27, N 3. P. 375–388.
69. Li J.-J., Wu Y.-J., Qin X.-W. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? // *Med Hypotheses*. 2006. 2009. Vol. 66, N 5. P. 953–956.
70. Beltrame J.F., Limaye S.B., Wuttke R.D., Horowitz J.D. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon // *Am. Heart J*. 2003. 2009. Vol. 146, N 1. P. 84–90.





## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

# Антикоагулянтная терапия у терапевтически сложных пациентов с фибрилляцией предсердий



Т.В. Павлова<sup>1,2</sup>,  
И.С. Мулова<sup>2</sup>,  
Д.В. Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России

Риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий достоверно увеличивается с возрастом, а также на фоне нарушения фильтрационной способности почек. По результатам исследования ARISTOTLE, новый оральный антикоагулянт апиксабан показал достоверные преимущества в профилактике тромбоэмболических осложнений в сравнении с варфарином при лучшем профиле безопасности.

### Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, апиксабан

## Anticoagulant therapy at difficult-to-treat patients with atrial fibrillation

T.V. Pavlova<sup>1,2</sup>, I.S. Mullova<sup>2</sup>,  
D.V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Cardiologic Dispensary  
<sup>2</sup> Samara State Medical University

The risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation increases with age and in patients with impaired renal function. Apixaban, a novel oral anticoagulant, was compared with warfarin in the ARISTOTLE trial and showed reduction of the rate of stroke, death and bleeding regardless of age and renal function.

### Keywords:

atrial fibrillation, stroke prevention, apixaban

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт  
МНО – международное нормализованное отношение  
НОАК – новые оральные антикоагулянты  
ОШ – отношение шансов  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный вид нарушения ритма работы сердца, который встречается не менее чем у 1–2% населения земного шара [19]. Наиболее опасным осложнением ФП является кардиоэмболический инсульт, риск развития которого у пациентов с данной аритмией повышен примерно в 5 раз [27]. При этом именно фоновая ФП способствует более тяжелому течению инсульта, а также ассоциируется с увеличением частоты инвалидизации и смертности в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [5]. В России уровень заболеваемости и смертности от инсульта – один из самых

высоких в мире: по данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно отмечается более 480 тыс. новых случаев заболевания. В настоящее время установлено, что риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) повышается как при постоянной, так и при пароксизмальной форме ФП, вследствие чего подавляющему большинству пациентов с ФП требуется пожизненный прием антитромботических препаратов. Рандомизированные и проспективные исследования, проведенные за последние десятилетия, доказали, что именно антикоагулянтная профилактика, в отличие от других методов лечения ФП, достоверно снижает общую смертность в данной популяции больных.

В течение многих лет единственным препаратом, используемым для длительной антитромботической профилактики кардиоэмболических инсультов при ФП, был антагонист витамина К (АВК) варфарин. Эффективность препарата имеет серьезную доказательную базу в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП. Так, по данным исследования ACTIVE-W [25], варфарин на 40% превосходит по своей эффективности сочетание клопидогрела и АСК. По данным метаанализа R.G. Hart [11], варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо, и на 38% эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота (АСК), снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП.

Однако эффективная терапия варфарином сопровождается повышенным риском развития геморрагических осложнений, причем наиболее опасны из них внутричерепные кровоизлияния. Согласно данным литературы,





частота больших кровотечений среди пациентов с ФП, принимающих АВК, варьирует от 1,3 до 7,2% в год [4, 15, 16, 22]. Одним из факторов, способствующих развитию кровотечений, является возраст пациентов с ФП, принимающих АВК. Установлено, что риск геморрагических осложнений у пожилых пациентов повышен, как минимум, в 2 раза [14], а относительный риск внутримозговых кровоизлияний, по данным М.С. Fang и соавт. [6], составляет 2,5 (ОШ 2,3–9,4) в возрасте >85 лет в сравнении с пациентами в возрасте 70–74 лет.

В настоящее время доказано, что наличие сопутствующего нарушения функции почек у пациентов с ФП повышает риск развития клинически значимых кровотечений на фоне приема варфарина. Так, М. Levi и соавт. [17] оценили частоту развития геморрагических эпизодов у 1986 пациентов с ФП, принимающих АВК, и установили увеличение числа клинически значимых кровотечений в 2 раза. Эти данные были подтверждены и в исследовании AFFIRM [4], которое также выявило двукратное повышение риска кровоточивости (ОШ, 1,93; 95% ДИ 1,27–2,93) у данного контингента больных.

Таким образом, наличие большого числа ограничений при назначении варфарина затрудняет его широкое использование в клинической практике даже при наличии абсолютных показаний. Все вышеизложенное заставило ученых во многих странах мира искать альтернативные препараты, обладающие стабильной фармакокинетикой, степень антикоагуляции которых не зависела бы от возраста и наличия сопутствующих заболеваний.

В настоящее время в России доступны 3 новых оральных антикоагулянта (НОАК), эффективность которых в профилактике ТЭО при ФП доказана в клинических исследованиях III фазы: ингибитор активированного фактора свертывания крови II (тромбина) дабигатрана этаксилат и ингибиторы Ха-фактора – ривароксабан и апиксабан. Новые антикоагулянты целенаправленно блокируют один фактор свертывания крови, не нуждаясь при этом в кофакторах, в отличие от гепаринов и фондапаринукса. Кроме того, они, в отличие от гепаринов, не связываются с тромбоцитарным фактором 4, не являются антигенами и, следовательно, не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. НОАК, несмотря на их достаточно высокую стоимость в сравнении с варфарином, широко используются в клинической практике российскими врачами. При этом каждый представитель НОАК имеет свои особенности, которые позволяют ему занять определенную терапевтическую нишу и применяться в конкретных клинических ситуациях в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Апиксабан – самый «молодой» НОАК на российском фармацевтическом рынке. Этот препарат – мощный прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр данного фермента. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие антитромбина. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы, предотвращая образование тромбина, и, следовательно, тромбов. Следует отметить, что инги-

бирование одной молекулы фактора Ха позволяет в последующем предотвратить синтез, по разным данным, от 10 до 100 молекул тромбина. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на функцию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует их агрегацию, индуцированную тромбином.

Абсолютная биодоступность препарата при его применении в дозах до 10 мг достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ,  $C_{max}$  достигается в течение 3–4 ч. Прием пищи не оказывает влияния на его всасывание, а связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.  $T_{1/2}$  – около 12 ч. Нарушение функции почек и возраст не оказывают влияния на  $C_{max}$  апиксабана. Эти свойства препарата позволяют использовать его у сложных в терапевтическом отношении пациентов – у пожилых и престарелых больных, на фоне выраженного нарушения функции почек.

Эффективность и безопасность апиксабана при профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, а также у сложных больных в сравнении с варфарином были изучены в исследованиях AVERROES [3] и ARISTOTLE [9].

В исследовании AVERROES сравнительная эффективность апиксабана и аспирина изучалась у 5599 пациентов (средний возраст 70 лет, 41% женщин и 59% мужчин) с неклапанной ФП и одним или более дополнительными факторами риска инсульта (средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> – 2 балла), которым по разным причинам нельзя было назначить терапию варфарином. Апиксабан применялся в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) или 2,5 мг 2 раза в день (у 6% пациентов, удовлетворявших 2-м и более из нижеперечисленных критериям: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, уровень креатинина составил  $\geq 133$  ммоль/л). Аспирин использовался в дозе 81–324 мг/сут.

Исследование AVERROES было прекращено досрочно, так как были получены убедительные доказательства превосходства апиксабана над аспирином. Частота инсульта или системной эмболии в группе пациентов, принимающих апиксабан, составила 1,6% в год, что было достоверно ниже, чем в группе аспирина (3,7% в год). Апиксабан был достоверно эффективнее аспирина в предотвращении тяжелого и фатального инсульта, частота которого в год составила 1% в группе апиксабана и 2,3% в группе аспирина. Частота клинически значимых кровотечений существенно не отличалась в группах лечения и составила 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В небольшой группе пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), частота развития повторного ишемического инсульта или системной эмболии у пациентов в группе апиксабана составила 2,5%, а в группе аспирина она была достоверно больше – 8,3%. При этом частота развития клинически значимых кровотечений существенно не различалась и составила в год 3,5% в группе апиксабана и 2,7% в группе аспирина.



В исследование ARISTOTLE было включено более 18 тыс. пациентов (средний возраст 70 лет, 35% женщин и 65% мужчин), которые были случайным образом разделены на 2 группы – 9120 пациентов вошли в группу аписабана и 9081 в группу варфарина. Исследование проводилось на базе более 1000 центров в 40 странах мира. По дизайну исследование ARISTOTLE являлось активно-контролируемым рандомизированным двойным слепым международным исследованием пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий неклапанной этиологии и хотя бы одним дополнительным фактором риска развития инсульта. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: 1-я – терапия аписабаном в дозировке 5 мг перорально 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день для некоторых пациентов, представлявших 4,7% от общего числа пациентов; эту дозу назначали пациентам с 2 или более критериями из следующих: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\geq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл, или 133 мкмоль/л) 2-я – терапия варфарином (целевое МНО 2,0–3,0). Среднее время наблюдения за пациентами составило около 2 лет.

Частота инсульта или системной эмболии составила 1,27% в группе аписабана, что было достоверно ниже, чем в группе варфарина, – 1,6%. На фоне приема аписабана значительно снижалась частота развития геморрагического инсульта (на 49%) и в меньшей степени – частота ИИ или инсульта неуточненной этиологии (8%). Частота летальных исходов в группе аписабана составила 3,52% в год, при этом в группе варфарина она была достоверно выше – 3,94% ( $p=0,047$ ). Частота развития серьезных кровотечений достигала 2,13% в группе аписабана и 3,09% в группе варфарина ( $p<0,001$ ). Преимущества аписабана над варфарином по эффективности и безопасности были также отмечены в группе пациентов, перенесших ТИА и ИИ.

Частота развития ФП увеличивается с возрастом, с 0,5% в 40–50 лет до 10% и более после 80 лет [8, 12]. При этом возраст также является доказанным фактором риска инсульта у пациентов с ФП [18, 26]. В то же время частота кровотечений, в том числе внутричерепных, увеличивается в старших возрастных группах [15]. Дизайн исследования ARISTOTLE не предусматривал изучения различий по эффективности и безопасности аписабана и варфарина в отдельных возрастных группах. Тем не менее на основании данных, полученных в исследовании, был выполнен субанализ, в котором проводилось сопоставление результатов лечения в зависимости от возраста пациентов [10]. Участники исследования были распределены в соответствии с возрастом на следующие группы: <65 лет (5471 человек, 30%), от 65 до 74 лет (7052 человек, 39%),  $\geq 75$  лет (5678 человек, 31%). Самый молодой пациент был в возрасте 19 лет, самый пожилой – 100 лет.

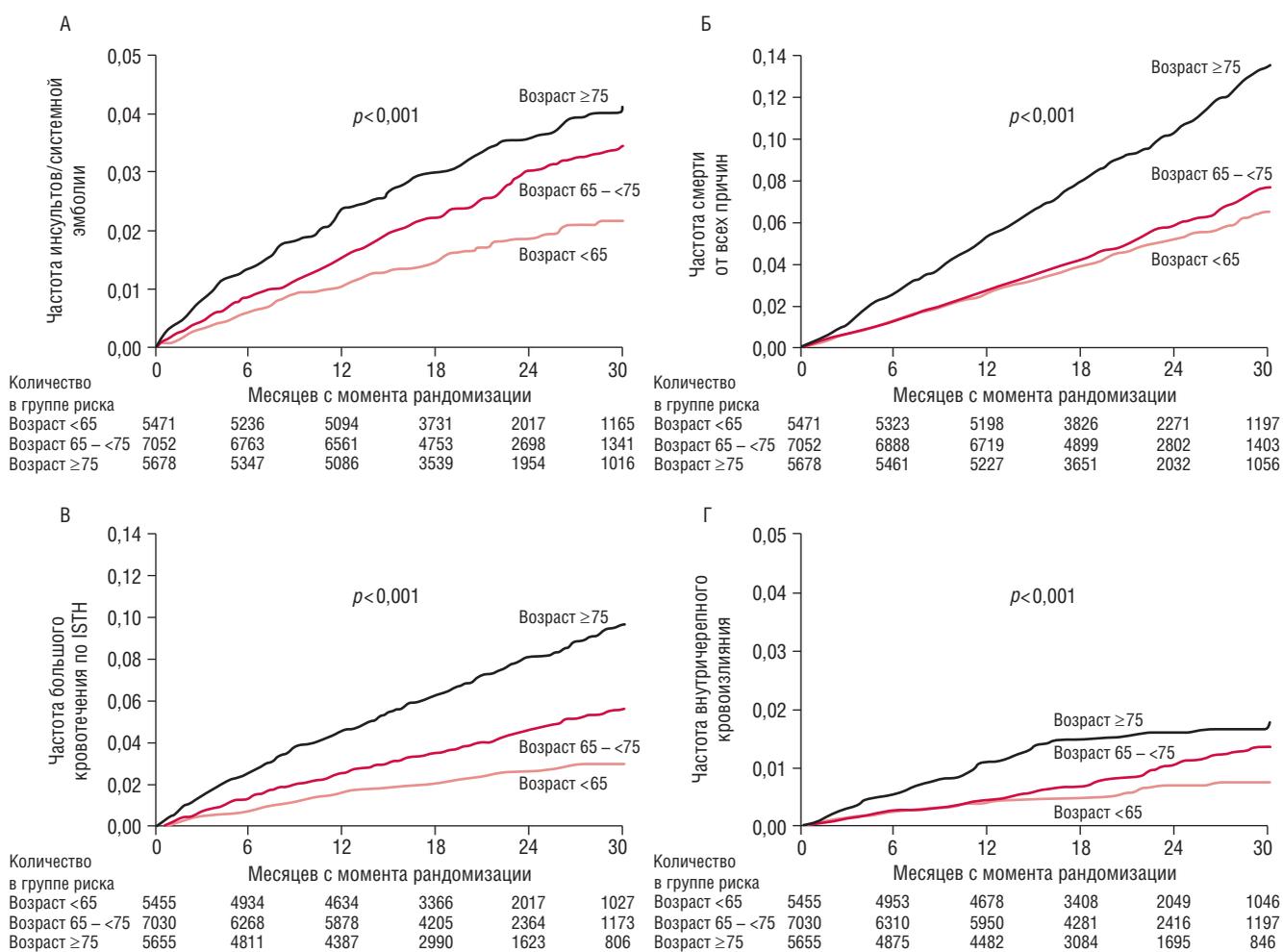
Результаты статистического анализа показали, что в целом среди участников исследования ARISTOTLE число инсультов, больших кровотечений и смертельных исходов было выше в старших возрастных группах ( $p<0,001$ ), независимо от получаемой терапии (рис. 1). Частота инсультов и системных ТЭО в группе больных моложе 65 лет составила 0,93%, у пациентов в возрасте 65–74 года –

1,49% и у пациентов старше 75 лет – 1,86%. Общая смертность возрастала с 2,65% в год у лиц моложе 65 лет до 3,06% и 5,69% в год у пациентов в возрасте 65–74 и старше 75 лет соответственно ( $p<0,0001$ ). Эпизоды больших кровотечений развивались с частотой 1,34%, 2,40% и 4,24% в год в возрастных группах моложе 65, 65–74 и старше 75 лет соответственно ( $p<0,0001$ ). Частота внутричерепных кровотечений также увеличивалась с возрастом: 0,33%, 0,53% и 0,85% в возрастных группах моложе 65, 65–74 и старше 75 лет соответственно ( $p<0,0001$ ). Таким образом, результаты данного этапа субанализа еще раз подтверждают значимое влияние возраста пациентов с ФП на частоту развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений.

На следующем этапе субанализа было проведено сопоставление эффективности и безопасности аписабана и варфарина в зависимости от возраста пациентов. Полученные результаты показали преимущества нового орального антикоагулянта. Так, в профилактике инсульта и системных ТЭО аписабан был достоверно более эффективен, чем варфарин, у пациентов в возрасте старше 65 лет (рис. 2). На фоне приема аписабана частота эпизодов больших и внутричерепных кровотечений, в сравнении с варфарином, у пациентов в возрасте старше 65 лет также была ниже (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,20–0,60; ОШ 0,34, ДИ 0,20–0,57 соответственно). У пациентов моложе 65 лет частота внутричерепных кровотечений была низкой в обеих группах (0,31% для аписабана и 0,35% для варфарина в год, ОШ 0,87, 95% ДИ 0,43–1,74). Чрезвычайно важно снижение фатальных кровотечений и фатальных геморрагических инсультов в группе аписабана в сравнении с варфарином во всех возрастных группах [0,22% в год на варфарине и 0,05% в год на аписабане у пациентов в возрасте 65–74 года (ОШ 0,23, ДИ 0,07–0,80); 0,41% и 0,13% в год соответственно у пациентов старше 75 лет (ОШ 0,33, ДИ 0,13–0,82)]. Аналогичные результаты были получены и в группе пациентов старше 80 лет, доля которых составляла 13% (2436 человек) от всех больных, включенных в исследование.

Таким образом, в связи с повышенным риском развития в пожилом возрасте ТЭО и геморрагических эпизодов абсолютные преимущества приема аписабана были более выражены именно у пожилых пациентов. Результаты данного субанализа подтвердили преимущества по эффективности и безопасности аписабана не только у пациентов с ФП в целом, но и у пациентов старших возрастных групп.

Увеличение возраста характеризуется также ростом числа сопутствующих заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 24], однако влияние НОАК на частоту их развития специально не изучалось. На основании данных, полученных в исследовании ARISTOTLE, группой авторов [2] был проведен сравнительный анализ терапевтических эффектов аписабана и варфарина в двух группах больных – с анамнезом ИБС и без него. Из 18 201 пациентов, включенных в исследование ARISTOTLE, у 6639 (36,5%) человек сопутствующим заболеванием была ИБС. Из них 2585 (38,9%) – указали на



**Рис. 1.** Частота различных исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста: А – инсульт и системные тромбоземболии; Б – общая смертность; В – большие кровотечения (ISTH); Г – внутричерепные кровотечения (ISTH) [10]

инфаркт миокарда в анамнезе, 1206 (18,2%) – перенесли коронарное шунтирование, а 1651 (24,9%) – чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента. Проведенный субанализ установил, что степень снижения частоты инсультов, системных ТЭО и общей смертности на фоне приема апиксабана была одинаковой в группах больных с ИБС и без нее, так же как и частота эпизодов внутричерепных и больших кровотечений. Частота вновь развившихся острых инфарктов миокарда была ниже на фоне приема апиксабана, а не на фоне приема варфарина, как среди пациентов с ИБС, так и без нее. Таким образом, эффективность и безопасность апиксабана не зависят от анамнеза ИБС, при этом на фоне его приема установлено уменьшение частоты развития инфарктов миокарда. На основании этих выводов авторы данного субанализа приходят к заключению, что апиксабан следует считать препаратом выбора по сравнению с варфарином у пациентов с высоким риском коронарных событий.

Другой сложной группой пациентов, требующей пристального внимания при проведении антикоагуляционного лечения, являются больные с патологией почек. Известно, что при снижении фильтрационной функции

почек до 15–29 мл/мин, риск развития ФП увеличивается более чем в 2 раза [1]. В то же время нарушение функциональной способности почек является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП. Установлено, что у больных с ФП и хронической болезнью почек (ХБП) достоверно возрастает риск развития ИИ и системных ТЭО [7]. У таких пациентов в сравнении с больными с нормальной функцией почек чаще развиваются кровотечения, что было доказано на фоне приема варфарина, а это зачастую приводит к тому, что врачи предпочитают не назначать больным с ФП и ХБП антикоагулянтную профилактику [21]. Таким образом, профилактика ИИ и ТЭО у пациентов с почечной недостаточностью – сложная задача, особенно если это больные старших возрастных групп.

Р. Sardar и соавт. [23] провели метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований с НОАК, целью которого была оценка эффективности и безопасности рекомендованных доз НОАК у пациентов с нарушением функции почек. Всего в данный метаанализ было включено 40 693 пациентов как с ФП, так и с венозными ТЭО, и сопутствующей ХБП. В целом, НОАК не ассоциировались с повышением частоты кровоточивости, в сравнении

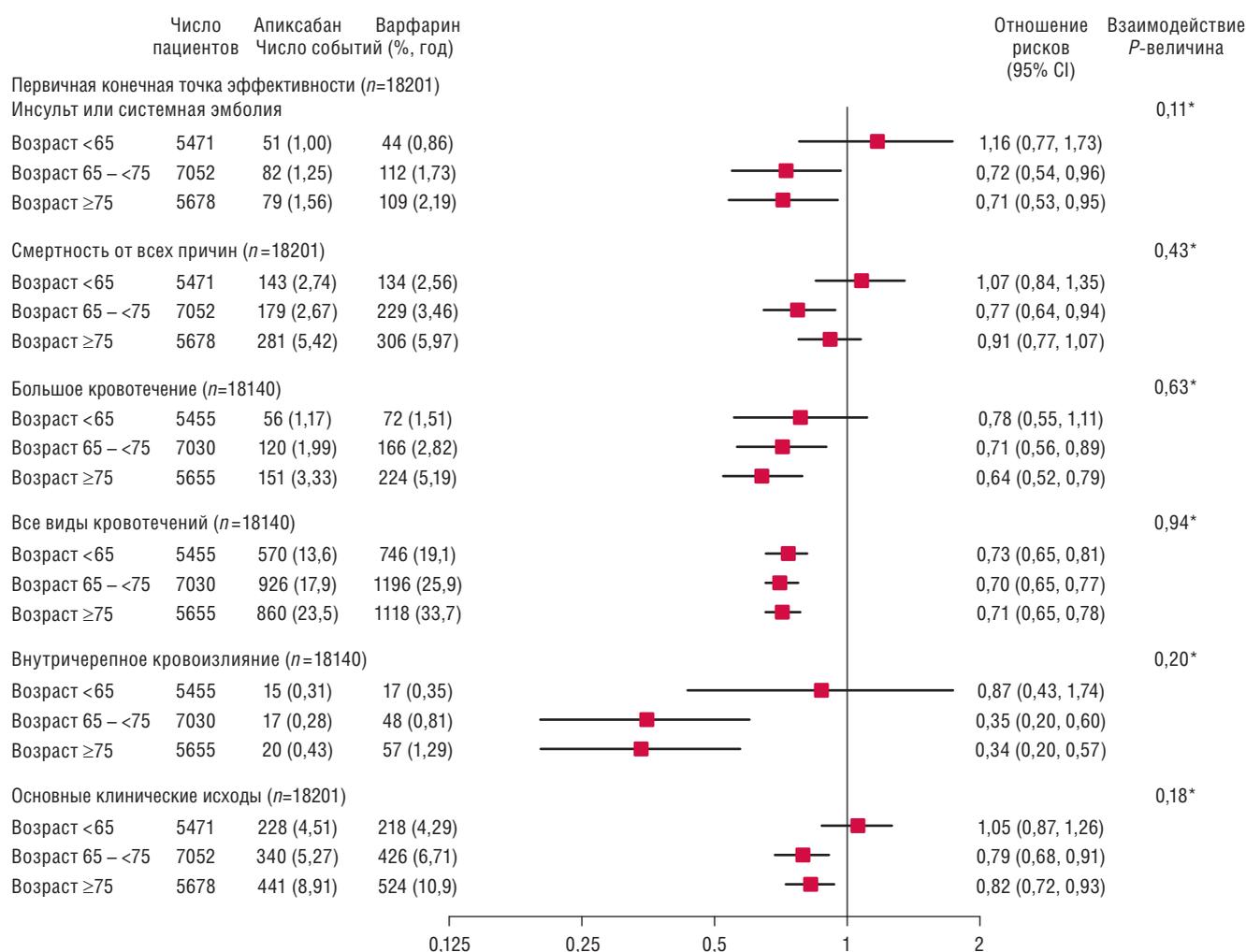


Рис. 2. Частота исходов в зависимости от вида терапии и возраста [10]

с варфарином и низкомолекулярными гепаринами, если назначались в рекомендованных дозах. Более того, у пациентов с легкой степенью нарушения функции почек частота кровотечений на фоне приема НОАК была меньше. Вместе с тем необходимо помнить, что у пациентов с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин) назначение НОАК не рекомендуется.

S.H. Hohnloser и соавт. [13] опубликовали результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и ХБП по данным исследования ARISTOTLE. Согласно расчету по формуле Кокрофта–Гаулта, 7518 (42%) пациентов имели СКФ >80 мл/мин, 7587 (42%) – 50–80 мл/мин, и 3017 (15%) – ≤50 мл/мин. Полученные данные доказали, что апиксабан был более эффективен, чем варфарин, в предотвращении инсульта или системной эмболии, а также в снижении смертности, независимо от функционального состояния почек. Применение апик-

сабана было связано также с меньшей частотой крупных кровотечений у больных с ХБП. При этом снижение относительного риска крупных кровотечений было более выражено у пациентов с СКФ ≤50 мл/мин (ОШ 0,50, ДИ 0,38–0,66, *p*=0,005).

Таким образом, данные, полученные при проведении клинических исследований и метаанализов, свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность гипокоагуляционного действия апиксабана не зависят от возраста пациентов. Применение апиксабана у больных с ИБС, в том числе на фоне нарушения функции почек, позволяет снизить число как ТЭО, так и геморрагических осложнений. Учитывая постоянный рост в общей популяции доли лиц пожилого и старческого возраста с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и почек, доказанные клинические преимущества апиксабана определяют возможность его широкого использования у данной категории пациентов.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России:

**Павлова Татьяна Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии  
E-mail: ptvsam63@mail.ru

**Мулова Ирина Сергеевна** – ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии

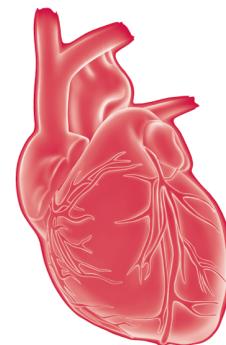
**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Минздрава Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии  
E-mail: duplyakov@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

- Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., Loehr L.R. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 2946–2953.
- Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Hohnloser S.H. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial // *Int. J. Cardiol.* 2013 Dec 10. Vol. 170, N 2. P. 215–220.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C. et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 806–817.
- DiMarco J.P., Flaker G., Waldo A.L. et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the AFFIRM Study // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 650–656.
- Dulli D.A., Stanko H., Levine R.L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke // *Neuroepidemiology*. 2003. Vol. 22. P. 118–123.
- Fang M.C., Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141. P. 745–752.
- Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., Chang Y. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 1363–1369.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2370–2375.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D. et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 981–992.
- Halvorsen S., Atar D., Yang H., De Caterina R. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 28. P. 1864–1872.
- Hart R.G. Did we really need another comparison of warfarin with aspirin? An assessment of the BAFTA trial // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007 Oct. Vol. 117, N 10. P. 443–445.
- Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 949–953.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2821–2830.
- Hutten B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review // *Drugs Aging*. 1999. Vol. 14. P. 303–312.
- Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., Henault L.E. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 2689–2696.
- Hylek E., Hutten B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A. et al. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review // *Drugs Aging*. 1999. Vol. 14. P. 303–312.
- Levi M., Hovingh G.K., Cannegieter S.C. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based // *Blood*. 2008. Vol. 111. P. 4471–4476.
- Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 263–272.
- Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 604–618.
- Lopes R.D., Starr A., Pieper C.F. et al. Warfarin use and outcomes in patients with atrial fibrillation complicating acute coronary syndromes // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. P. 134–140.
- Piccini J.P., Hernandez A.F., Zhao X., Patel M.R. et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 1280–1289.
- Rose A., Ozonoff A., Henault L., Hylek E. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice // *J. Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 6. P. 1647–1654.
- Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., Nairouz R. et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: A Meta-Analysis of Randomized Trials // *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30. P. 888–897.
- Stenstrand U., Lindback J., Wallentin L. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA) // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3225–3231.
- The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 367, N 9526. P. 1903–1912.
- Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W., Healey J.S. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 281.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 1991. Vol. 22. P. 983–988.



# Сердечно-сосудистые осложнения ВИЧ-ассоциированной иммунной дисфункции



А.М. Заакъёк<sup>1,2</sup>,  
Ф.А. Хасавнех<sup>1-3</sup>,  
Р.Д. Смалиган<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Терапевтическое отделение Медицинского исследовательского центра Техасского технологического университета, Амарилло, Техас, США  
<sup>2</sup>Отдел пульмонологии и реаниматологии, Терапевтическое отделение Медицинского исследовательского центра Техасского технологического университета, Амарилло, Техас, США  
<sup>3</sup>Отдел инфекционных заболеваний, Терапевтическое отделение Медицинского исследовательского центра Техасского технологического университета, Амарилло, Техас, США

Увеличение продолжительности жизни у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается высокой частотой развития сопутствующих заболеваний, не связанных с ВИЧ. Предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания у ВИЧ-положительных пациентов возникают раньше и чаще, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Выделяют несколько факторов риска, которые подразделяют на традиционные и нетрадиционные. Иммунная дисфункция – нетрадиционный фактор риска, который в значительной степени способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается

подъем уровней маркеров воспаления, а повышенные уровни маркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, D-димер и интерлейкин-6 (ИЛ-6) сопровождаются повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания. Однако современные данные свидетельствуют о том, что наиболее разумная тактика – раннее начало антиретровирусной терапии и агрессивное управление традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Лучшее понимание механизмов развития ССЗ в этой популяции и дополнительные усилия по лечению хронического воспаления остаются важными направлениями исследований.

## Cardiovascular complications of HIV-associated immune dysfunction

A.M. Zaaqoq<sup>1,2</sup>, F.A. Khasawneh<sup>1,2,3</sup>,  
R.D. Smalligan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, Amarillo, USA  
<sup>2</sup> Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, Amarillo, USA  
<sup>3</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, Amarillo, USA

Prolonged survival in HIV infection is accompanied by an increased frequency of non-HIV-related comorbidities. It is suggested that cardiovascular diseases (CVD) occur earlier among HIV-positive patients compared with HIV-negative patients, and at a higher rate. Several factors have been proposed which can be categorized into traditional and non traditional risk factors. Immune dysfunction is a nontraditional risk factor that contributes significantly to cardiovascular pathology. Markers of inflammation are

elevated in HIV-infected patients, and elevations in markers such as high-sensitivity C-reactive protein, D-dimer, and interleukin-6 (IL-6) have been associated with increased risk for cardiovascular disease. However, the data currently suggest the most practical advice is to start antiretroviral therapy early and to manage traditional risk factors for CVD aggressively. A better understanding of the mechanisms of CVD in this population and further efforts to modify chronic inflammation remain an important research area.

*Cardiology Research and Practice, Vol. 2015, Article ID 302638, 8 pages, 2015.  
doi:10.1155/2015/302638*

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия  
ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИП – ингибиторы протеазы  
ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ЦМВ – цитомегаловирус  
D:A:D – Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs, сбор данных о нежелательных явлениях, связанных с препаратами против ВИЧ

Увеличение продолжительности жизни у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается высокой частотой развития сопутствующих заболеваний, не связанных с ВИЧ. Предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания у ВИЧ-положительных пациентов возникают раньше и чаще, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Выделяют несколько факторов риска, которые подразделяют на традиционные и нетрадиционные. Иммунная дисфункция – нетрадиционный фактор риска, который в значительной степени способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается подъем уровней маркеров воспаления, а повышенные уровни маркеров, таких как высокочувствительный

C-реактивный белок (СРБ), D-димер и интерлейкин-6 (ИЛ-6), сопровождаются повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Однако современные данные свидетельствуют о том, что наиболее разумная тактика – раннее начало антиретровирусной терапии и агрессивное управление традиционными факторами риска развития ССЗ. Лучшее понимание механизмов развития ССЗ в этой популяции и дополнительные усилия по лечению хронического воспаления остаются важными направлениями исследований.

Снижение смертности, связанной с ВИЧ, за счет внедрения антиретровирусной терапии (АРТ) [1], сопровождается увеличением смертности от заболеваний, не связанных с ВИЧ [2], главным образом обусловленной ССЗ [3]. Результаты множества исследований указывают на более высокий риск развития ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, а не у пациентов без ВИЧ-инфекции [4–6]. Хотя традиционные факторы риска, такие как преклонный возраст, курение и дислипидемия [7], в значительной степени способствуют развитию ССЗ, доказано влияние и нетрадиционных факторов риска, в частности иммунной дисфункции [8]. Данный обзор преследует цель пролить свет на сердечно-сосудистые осложнения персистентной иммунной дисфункции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, как на проблему здравоохранения и обсудить возможные стратегии профилактики для снижения их последствий.

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА**

По имеющимся данным, в 2012 г. в мире насчитывалось 35,3 (32,2–38,8) млн людей с ВИЧ-инфекцией [9]. Более 95% ВИЧ-инфицированных приходится на развивающиеся страны,  $\frac{2}{3}$  из них проживают в странах Африки южнее Сахары [9]. В 2012 г. 65% пациентов целевой группы имели доступ к АРТ, причем этот показатель вырос с 54% в конце 2011 г. [10]. По мере повышения доступности АРТ ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается. Вследствие этого смертность от заболеваний, не связанных с ВИЧ, возрастает. Несмотря на демографические различия, наблюдаемые между развитыми и развивающимися странами, ССЗ остаются основной причиной смертности, не связанной с ВИЧ.

В развивающихся странах около 9–20% ВИЧ-положительных пациентов находятся в группе от умеренного до высокого риска развития в ближайшие 10 лет инфаркта миокарда (ИМ) [11, 12]. Подсчитано, что к 2015 г. возраст 50% ВИЧ-положительных пациентов в США превысит 50 лет [13]. Результаты исследований показали, что по мере старения ВИЧ-инфицированных пациентов

у них значительно возрастают показатели частоты развития ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца, ИМ и атеросклероза периферических артерий [4]. Кроме того, у ВИЧ-положительных пациентов часто отмечаются традиционные факторы риска: курение, синдром ВИЧ-ассоциированной липодистрофии, сахарный диабет и артериальная гипертензия [14]. Национальные расчеты показывают, что приблизительно 21% взрослого населения курят [15], доля активных курильщиков среди ВИЧ-положительных пациентов составляет, по результатам различных исследований, 40–84% [16, 17]. Риск развития ССЗ у курильщиков в 2 и более раз выше, чем у некурящих [18]. 9–83% ВИЧ-инфицированных пациентов страдают синдромом ВИЧ-ассоциированной липодистрофии [19]. Этот синдром сопровождается морфологическими (липоатрофия, липогипертрофия) и метаболическими изменениями у пациентов, получающих АРТ. Пациенты, получающие АРТ, подвержены изменениям профилей холестерина и триглицеридов, что сопровождается повышенным риском прогрессирования атеросклероза и развития ССЗ [19, 20].

В развивающихся странах около 20% ежедневных случаев смерти, связанных с ВИЧ/синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), происходят из-за ССЗ [21]. Ситуация осложняется быстрой эпидемиологической передачей, чему способствуют увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, урбанизация и изменение характера питания. Процентная доля ВИЧ-инфицированных пациентов старше 50 лет в Южно-Африканской Республике в настоящее время выше, чем в возрастной группе 15–24-летних пациентов [22]. Она продолжает увеличиваться в связи с ростом продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, доля которых в настоящее время оценивается как 5,8% в популяции старше 50 лет [22]. Урбанизация, а также изменение характера питания и образа жизни приводят к преобладанию избыточной массы тела, дислипидемии и артериальной гипертензии. Быстрая эпидемиологическая передача сокращает время, доступное для внедрения новых стратегий, и отрицательно воздействует на экономику этих стран. В 2010 г., по данным ВОЗ, суммарный ущерб от основных ССЗ в африканском субрегионе оценивался в 11,6 млрд дол., в том числе 4,7 млрд дол. в связи с падением производительности труда [23]. По этой причине быстрое увеличение заболеваемости ССЗ в развивающихся странах вместе с бурным ростом экономики и благополучия могут привести к потере контроля над ситуацией.

## **ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК НЕТРАДИЦИОННЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В дополнение к упомянутому выше традиционным факторам риска, повышенный риск развития ССЗ может частично объясняться ВИЧ-индуцированной иммунной

дисфункцией (табл. 1), а именно ВИЧ-индуцированным воспалением. В частности достаточно точно установлено, что воспаление – главный фактор риска развития атеросклероза в общей популяции [24]. Воспаление как сложный биологический процесс – это взаимодействие многочисленных клеточных и воспалительных медиаторов, на которые влияют как ВИЧ, так и АРТ [5, 14, 25–27].

### Т-КЛЕТКИ CD4<sup>+</sup>

О связи между количеством клеток CD4<sup>+</sup> и ССЗ сообщалось в многочисленных исследованиях. Хотя в исследовании D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs – сбор данных о нежелательных явлениях, связанных с препаратами против ВИЧ) показатель количества клеток CD4<sup>+</sup> <500/мкл сопровождался повышением риска смерти, не связанной с ВИЧ [28], в котором амбулаторного исследования ВИЧ-инфицированных (HIV Outpatient Study – HOPS) было зарегистрировано повышение на 28% риска развития ССЗ у пациентов с количеством клеток CD4<sup>+</sup> <500/мкл, независимо от используемого класса АРТ [29]. Кроме того, невозможность восстановления до нормы количества периферических клеток CD4<sup>+</sup> сопровождается повышенным риском заболеваемости и смертности от ССЗ [30]. Любопытно, что значительная часть пациентов, которым отсрочили лечение до снижения показателя количества клеток CD4<sup>+</sup> <200/мкл, может так и не достигнуть нормализации показателя количества клеток CD4<sup>+</sup> даже после 10 лет терапии, эффективной в ином случае [31]. Вероятно, эти пациенты останутся в группе риска по развитию клинически значимого ССЗ (рис. 1).

### МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и D-димера являются предикторами развития ССЗ в общей популяции [32]. Однако связь между уровнями ИЛ-6 и D-димера у ВИЧ-положительных пациентов со смертностью по любой причине была намного сильнее, чем в исследованиях популяций пациентов без ВИЧ-инфекции [25]. Результаты исследования SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy – Стратегии управления антиретровирусной терапией) показали более высокие уровни маркеров воспаления или свертывания крови, такие как высокочувствительный СРБ, ИЛ-6, D-димер и цитостатин С, у пациентов с леченой ВИЧ-инфекцией по сравнению с неинфицированными участниками контрольной группы. Кроме того, было доказано, что через 1 мес после прекращения лечения уровни рибонуклеиновой кислоты ВИЧ коррелировали с повышенными уровнями D-димера и ИЛ-6 и сопровождалась повышенным риском смерти по любой причине в дальнейшем [25]. Кроме того, результаты исследования FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection – перераспределение жиров и метаболические изменения при ВИЧ-инфекции) показали повышение уровня фибриногена в сыворотке в сравнении с таковым у ВИЧ-отрицательных пациентов, что отра-

**Таблица 1.** Факторы, которые могут способствовать повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Традиционные	Нетрадиционные
Возраст	Системное воспаление
Курение	Низкое количество Т-клеток CD4 <sup>+</sup>
Ожирение	Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ)
Сахарный диабет	Повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6)
Гипертония	Повышенный уровень D-димера
Синдром ВИЧ-ассоциированной липодистрофии	Роль лекарственных препаратов [ингибиторов протеазы (ИП)]
–	Повышенный уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ

жает повышенный риск развития атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов [33] (рис. 1).

Механизм, лежащий в основе иммунной активации, недостаточно ясен, хотя потенциальные причины ее возникновения изучались в многочисленных исследованиях. Возможно, персистентная иммунная активация обусловлена репликацией ВИЧ на уровнях ниже клинически определяемых [34]. Однако исследования с интенсификацией АРТ привели к получению противоречивых результатов, что исключает роль репликации ВИЧ в персистентной иммунной активации [35]. Было высказано предположение, что потенциальной причиной персистентной иммунной активации служит микробная транслокация, так как ей способствуют ВИЧ-индуцированное истощение Т-клеток CD4<sup>+</sup> в лимфоидной ткани кишечника и барьерная дисфункция кишечника [36, 37]. Даже после начала АРТ транслокация не нормализуется, завися от активации Т-клеток [38]. Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов склонны к развитию сочетанной инфекции с последующей иммунной активацией [39]. Сочетанная инфекция, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ), широко распространена в условиях ВИЧ-инфекции и активирует ЦМВ-специфичные ответы со стороны Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [40].

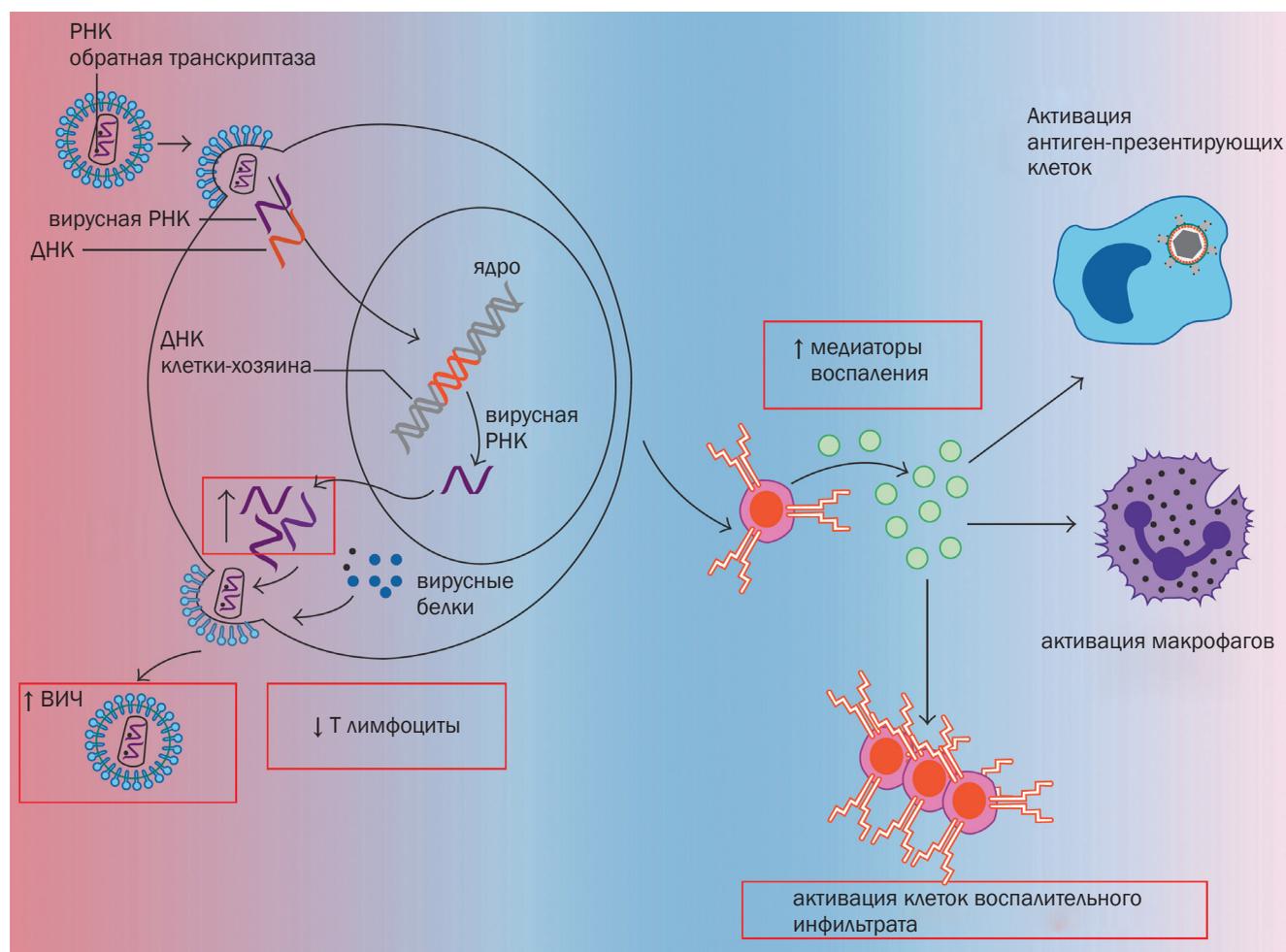
В исследовании, проведенном с участием 49 ВИЧ-инфицированных детей с признаками кардиомиопатии, внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) сопровождалось улучшением структуры и функции левого желудочка, что было продемонстрировано серийными эхокардиограммами [41]. Хотя фактический механизм действия ВВИГ до сих пор неясен, в качестве возможного теоретического объяснения предполагается иммуномодуляция. Как минимум, в одном исследовании показано, что ВВИГ ингибирует выработку фактора некроза опухоли-α [42].

## АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Рост дислипидемии и других метаболических изменений среди ВИЧ-положительных пациентов, получающих АРТ, послужил основанием для проведения исследований с целью изучения связи между применением АРТ и возникновением ССЗ. В 2003 г. в исследовании D:A:D было продемонстрировано повышение на 26% относительного риска развития ИМ в ходе первых 4–6 лет применения АРТ [43]. В дальнейшем исследовании группа D:A:D показала, что частота ИМ составила 1,53 на 1000 пациенто-лет среди пациентов, не принимавших ингибиторы протеазы (ИП), и 6,01 на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших ИП в течение периода более 6 лет [28]. После корректировки с учетом воздействия препаратов других классов и установленных факторов риска развития ССЗ, включая уровни липидов, относительная частота ИМ на год приема ИП составила 1,16. По результатам исследования был сделан вывод, что прием ИП сопровождается повышенным риском инфаркта миокарда, частично объясняемым дислипидемией.

В более раннем исследовании HOPS исследователи обнаружили более высокий риск ИМ у пациентов, принимавших ИП, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты. Многофакторный анализ показал, что прием ИП был сильно, хотя и незначимо, связан с частотой ИМ [44]. При изучении толщины комплекса интима–медиа сонных артерий исследователи обнаружили, что преждевременное развитие атеросклероза коррелировало не только с обычными факторами риска, но и с приемом ИП, особенно лопинавира [45]. Результаты исследования D:A:D показали, что влияние ИП зависит от продолжительности их приема, следовательно, для определения фактического риска ИМ необходимо длительное последующее наблюдение [28]. В исследовании HOPS исключение дислипидемии приводило к исчезновению значимости различий при интерпретации результатов, хотя это может отражать случайную связь между ИП и ИМ [44].

Литературные данные в отношении связи риска ИМ с применением абакавира противоречивы. Хотя результаты многочисленных обсервационных исследований указывают на повышение риска ИМ, такие данные неоднозначны [46–51]. Однако известно, что погрешности



**Рис. 1.** Нетрадиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Инфицирование вирусом иммунодефицита человека сопровождается истощением Т-клеток CD4+ в связи с вирусной репликацией, на что указывает возрастающая нагрузка вирусной рибонуклеиновой кислоты (левая панель). В последующем повышенная выработка медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6, указывает на статус дисрегулированного иммунного ответа, который ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии (правая панель)

характерны даже для хорошо проведенных обсервационных исследований. Например, в исследовании D:A:D некоторые пациенты ранее получали антиретровирусную терапию. Эта погрешность при отборе могла повлиять на полученные показатели выживаемости [52]. В то же время по результатам 3 метаанализов рандомизированных клинических исследований, признаки связи между приемом абакавира и ИМ отсутствовали [53–55]. Тем не менее в исследовании, проведенном для оценки медиаторов воспаления у пациентов, получавших абакавир, наблюдалась ассоциированная индукция провоспалительных медиаторов (лиганда CD4<sup>+</sup>, интерлейкина-8 и лимфотоксина альфа) [56]; эти данные могут свидетельствовать в пользу концепции потенциального риска ИМ.

## ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на имеющиеся данные в отношении иммунной дисфункции у ВИЧ-инфицированных пациентов, на основании этой информации все еще не ясно, как следует лечить пациентов – следует ли использовать эти маркеры для оценки риска развития ССЗ и учитывать их при управлении этим риском. В настоящее время ранний контроль активности ВИЧ-инфекции и управление факторами риска ССЗ может частично уменьшить выраженность иммунной дисфункции и снизить сердечно-сосудистые осложнения в последующем.

Ключевые способы профилактики ССЗ – инициация и поддержание вирусологической супрессии в отношении ВИЧ посредством АРТ. Несмотря на повышенный риск ССЗ в популяции пациентов, получающих АРТ, на основании результатов исследования D:A:D известно, что все же абсолютный риск невысок, а польза от применения АРТ перевешивает риски [43]. Кроме того, по данным исследования SMART, через 1 мес после прекращения АРТ уровни D-димера и ИЛ-6 остаются повышены, что сопровождается высоким риском смерти по любой причине [25]. Однако переключение режима АРТ с ИП на нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) может улучшить липидный профиль за счет повышения уровней ХС-ЛПВП [57]. Существует ряд барьеров, определяющих выбор режима АРТ, таких как высокая стоимость препаратов, ограниченная доступность лабораторного мониторинга и индивидуального лечения пациента. Например, в Африке стоимость терапии первой линии составляет около 175 дол. в год; стоимость препаратов второй линии может быть в 10 раз выше. Кроме того, эффективность зависит от высокого уровня соблюдения режима лечения (как минимум от 85 до 90%), что требует проведения инструктажа и последующего наблюдения за режимом [58]. И наконец, несмотря на то что выбор режима АРТ зависит от индивидуального риска ССЗ и продолжительности проведения АРТ, стратегия внедрения определенных режимов АРТ, например, на

основе ННИОТ, вряд ли применима в странах с низкими доходами населения. Тем не менее частый мониторинг традиционных факторов риска, таких как дислипидемия, может помочь преодолению этой проблемы [59].

Оценка риска ССЗ в популяции пациентов, проходящих АРТ, – основной момент для управления рисками. Однако использование общепринятых инструментов, таких как уравнение Framingham, может привести к неточной оценке риска ССЗ. Основная причина состоит в том, что уравнение Framingham используется для пациентов без ВИЧ-инфекции и предсказывает риск на протяжении относительно продолжительного периода. Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов есть значительный риск развития ССЗ в течение 6-летнего периода [43]. Недавно были разработаны несколько уравнений для оценки риска развития ССЗ у ВИЧ-положительных пациентов. В европейском многоцентровом исследовании, проведенном с участием 22 625 ВИЧ-инфицированных пациентов, применение ВИЧ-специфичной модели позволяло прогнозировать ССЗ точнее, чем традиционные модели [60]. Таким образом, при расчете рисков ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов целесообразно использовать ВИЧ-специфичную модель, включающую как стандартные параметры риска ССЗ, так и воздействие индивидуальной АРТ, а не общепринятые модели прогнозирования риска [60]. Действующие в настоящее время рекомендации в отношении скрининга факторов риска ССЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией учитывают дислипидемию, резистентность к инсулину и изменения в распределении жиров в организме, которые, как было показано, возникают при высокоактивной АРТ [61]. Тем не менее пациентам следует направлять на диагностическое обследование при наличии у них заболеваний, которые могут ограничивать прогнозируемую продолжительность жизни пациента с ВИЧ-инфекцией [62].

В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие предположить, что ВИЧ-положительным пациентам нужно проводить более агрессивное лечение дислипидемии, чем применяемое в общей популяции. В 2013 г. Американским колледжем кардиологов/Американской ассоциацией сердца было издано обновленное практическое руководство по лечению повышенного уровня холестерина в крови в целях снижения риска развития атеросклеротических ССЗ у взрослых пациентов [63, 64]. В этом руководстве рекомендовано назначать терапию статинами различной интенсивности на основании индивидуального абсолютного риска (в рекомендациях представлен новый калькулятор риска), а не стремиться к достижению конкретного целевого уровня липопротеинов низкой плотности [64]. В соответствии с этим пациентам с наивысшим риском ССЗ назначается терапия статинами высокой интенсивности, что способствует как первичной, так и вторичной профилактике [63, 64]. Показано, что отдельные препараты, понижающие уровень липидов, такие как правастатин или аторвастатин, безопасны при применении у пациентов, проходящих АРТ [65]. Известно также, что статины обладают противовоспалительным действием, особенно полезным при ССЗ [66]. В исследовании

JUPITER розувастатин статистически значимо снижал смертность и риск развития тромбоза у практически здоровых участников с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ ( $>2$  мг/дл) и нормальным уровнем ЛПНП-холестерина ( $<130$  мг/дл) [67].

Распространенность артериальной гипертензии в популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией точно не установлена [68], однако артериальная гипертензия остается таким же мощным прогностическим фактором риска ССЗ, как и в общей популяции [69]. Ожидается увеличение распространенности артериальной гипертензии с повышением показателя выживаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией и с ростом распространенности ВИЧ-инфекции среди пациентов определенных этнических подгрупп высокого риска [70]. Руководства по эффективной диагностике и лечению артериальной гипертензии у пациентов без ВИЧ-инфекции следует применять к пациентам с ВИЧ-инфекцией до получения дополнительных данных [68]. Частота возникновения нарушения переносимости глюкозы также выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, и связано это с воздействием АРТ [71]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается тенденция снижения резистентности к инсулину при интенсивном вмешательстве в образ жизни, применении метформина и тиазолидиндионов; однако данные в отношении длительной эффективности этих препаратов при профилактике и лечении сахарного диабета у пациентов с ВИЧ-инфекцией неизвестны [68, 72]. Следует проводить скрининг пациентов, начинающих АРТ, с целью выявления нарушения углеводного обмена и сахарного диабета путем измерения исходных уровней глюкозы натощак и  $Hb_{A1c}$ , а также проводить их ежегодно после внесения изменений в режимы АРТ [68].

Курение – классический фактор риска ССЗ, и в общей популяции риск развития ишемической болезни сердца и смертности ощутимо снижается в первые 2 года после прекращения курения [73]. Данные, полученные для ВИЧ-инфицированных участников в исследовании D:A:D, показывают, что прекращение курения снижает риск ССЗ с каждым годом увеличения продолжительности периода отказа от курения [74]. В дополнение к известным препятствиям в отношении отказа от курения, наблюдаемым в общей популяции, добавляются наркомания, психические расстройства, низкий социально-экономический статус, ограниченная доступность медицинской помощи и, в результате, низкий уровень применения программ отказа от курения более распространены среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [75].

Проведено несколько небольших исследований, изучавших эффективность программ по отказу от курения в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов [76–79]. В одном из рандомизированных клинических исследований сравнивались программа никотинзамещающей терапии, материалы для работы над и консультации по телефону с обычной программой оказания медицинской помощи, представлявшей собой только материалы для работы над собой и никотинзамещающей терапии. Обнаружилось, что у ВИЧ-инфицированных курильщиков в группе консультаций по телефону показатели абстиненции составляли 36,8% по сравнению с 10,3% в группе оказания обычной медицинской помощи [80]. Есть ограниченные данные в отношении эффективности фармакологического лечения, иного, чем никотинзамещающая терапия, для отказа от курения в популяциях ВИЧ-инфицированных пациентов. Тем не менее существуют некоторые потенциальные взаимодействия между АРТ и фармакологическим лечением, направленным на отказ от курения. Например, ритонавир в комбинации с лопинавиром способен значимо снижать концентрации бупропиона в плазме [81]. Нужно проводить более агрессивные вмешательства для повышения эффективности и универсальности программ отказа от курения у ВИЧ-положительных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чем дольше живут ВИЧ-положительные пациенты, тем выше риск развития у них ССЗ. Риск развития ССЗ у ВИЧ-положительных пациентов – сложное сочетание традиционных факторов риска для сердечно-сосудистой системы и нетрадиционных факторов, таких как иммунная дисфункция. Индивидуальный риск ССЗ должен оцениваться в плановом порядке, поэтому при профилактике ССЗ нужно учитывать общий риск ССЗ у данного пациента и стадию ВИЧ-инфекции. Раннее начало АРТ, тщательный мониторинг токсичности препаратов и обеспечение высокого уровня соблюдения режима лечения – основные условия управления риском ССЗ. В дополнение к этому в популяции ВИЧ-положительных пациентов особо необходим контроль традиционных факторов риска, таких как курение и дислипидемия.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении публикации данной статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терапевтическое отделение Медицинского исследовательского центра Техасского технологического университета, Амарилло, Техас, США:

**Заакъёк Акрам М. (Zaqqoq Akram M.)** – доктор медицины, специалист в области медицины критических состояний  
 E-mail: akramzaqqoq@gmail.com

**Хасавнех Файзал А. (Khasawneh Faisal A.)** – специалист Отдела пульмонологии и реаниматологии

**Смаллиган Роджер Д. (Smalligan Roger D.)** – специалист Отдела инфекционных заболеваний

## ЛИТЕРАТУРА

1. Palella F.J.Jr, Delaney K.M., Moorman A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 853–860.
2. Sackoff J.E., Hanna D.B., Pfeiffer M.R., Torian L.V. Causes of death among persons with aids in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145, N 6. P. 397–406.
3. Palella F.J.Jr, Baker R.K., Moorman A.C. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43, N 1. P. 27–34.
4. Grinspoon S.K., Grunfeld C., Kotler D.P. et al. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary // *Circulation.* 2008. Vol. 118, N 2. P. 198–210.
5. Currier J.S., Taylor A., Boyd F. et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003. Vol. 33, N 4. P. 506–512.
6. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, N 7. P. 2506–2512.
7. Galescu O., Bhargava A., Ten S. Insulin resistance, lipodystrophy and cardiometabolic syndrome in HIV/AIDS // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013. Vol. 14, N 2. P. 133–140.
8. Aberg J.A. Aging, inflammation, and HIV infection // *Top. Antiviral Med.* 2012. Vol. 20, N 3. P. 101–105.
9. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013.
10. WHO, Global Update on HIV Treatment 2013: Results, Impact and Opportunities. WHO Report in Partnership with UNICEF and UNAIDS. WHO, 2013.
11. Law M.G., Friis-Moller N., El-Sadr W.M. et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study // *HIV Med.* 2006. Vol. 7, N 4. P. 218–230.
12. Santos J., Palacios R., Gonzalez M., Ruiz J. et al. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar study) // *Int. J. STD AIDS.* 2005. Vol. 16, N 10. P. 677–680.
13. Effros R.B., Fletcher C.V., Gebo K. et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47, N 4. P. 542–553.
14. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, N 7. P. 2506–2512.
15. Cigarette smoking among adults – United States, 2006 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2007. Vol. 56. P. 1157–1161.
16. Browning K.K., Wewers M.E., Ferketich A.K., Diaz P. Tobacco use and cessation in HIV-infected individuals // *Clin. Chest Med.* 2013. Vol. 34, N 2. P. 181–190.
17. Tesoriero J.M., Gieryic S.M., Carrascal A., Lavigne H.E. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation // *AIDS Behav.* 2010. Vol. 14, N 4. P. 824–835.
18. Lifson R., Neuhaus J., Arribas J.R., van Berg-Wolf M.D. et al. Smoking-related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial // *Am. J. Public Health.* 2010. Vol. 100, N 10. P. 1896–1903.
19. Loonam R., Mullen A. Nutrition and the HIV-associated lipodystrophy syndrome // *Nutr. Res. Rev.* 2012. Vol. 25, N 2. P. 267–287.
20. Samaras K., Wand H., Law M., Emery S. et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 113–119.
21. Kengne P., June-Rose Mchiza Z., Amoah A.G.B., Mbanya J.C. Cardiovascular diseases and diabetes as economic and developmental challenges in Africa // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 56, N 3. P. 302–313.
22. Arie S. HIV infection is rising among over 50s across the world, figures show // *Br. Med. J.* 2010. Vol. 341. Article ID c4064.
23. Kirigia J.M., Sambo H.B., Sambo L.G., Barry S.P. Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region // *BMC International Health and Human Rights.* 2009. Vol. 9, article 6. P. 8.
24. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, N 16. P. 1626–1695.
25. Kuller L.H., Tracy R., Bellosso W. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection // *PLoS Med.* 2008. Vol. 5, N 10. P. e203.
26. Grunfeld C., Delaney J.A., Wanke C. et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study // *AIDS.* 2009. Vol. 23, N 14. P. 1841–1849.
27. Klein D., Hurley L.B., Quesenberry C.P.Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002. Vol. 30, N 5. P. 471–477.
28. Friis-Moller N., Reiss P., Sabin C.A. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356, N 17. P. 1723–1735.
29. Lichtenstein K.A., Armon C., Buchacz K. et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 51, N 4. P. 435–447.
30. Mocroft A., Phillips A.N., Gatell J. et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study // *Lancet.* 2007. Vol. 370, N 9585. P. 407–413.
31. Kelley F., Kitchen C.M.R., Hunt P.W. et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48, N 6. P. 787–794.
32. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review // *PLoS Med.* 2008. Vol. 5, N 4. P. e78.
33. Madden E., Lee G., Kotler D.P. et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection // *AIDS.* 2008. Vol. 22, N 6. P. 707–715.

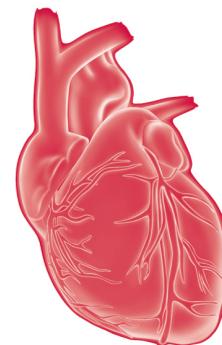
34. Maldarelli F., Palmer S., King M.S. et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia // *PLoS Pathogens*. 2007. Vol. 3, N 4. P. e46.
35. Buzon M.J., Massanella M., Llibre J.M. et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16, N 4. P. 460–465.
36. Veazey R.S., DeMaria M., Chalifoux L.V. et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection // *Science*. 1998. Vol. 280, N 5362. P. 427–431.
37. Li Q., Estes J.D., Duan L. et al. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197, N 3. P. 420–429.
38. Cassol E., Malfeld S., Mahasha P. et al. Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1-infected south africans receiving combination antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 202, N 5. P. 723–733.
39. Sylwester W., Mitchell B.L., Edgar J.B. et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202, N 5. P. 673–685.
40. Naeger D.M., Martin J.N., Sinclair E. et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 1. Article ID e8886.
41. Lipshultz S.E., Orav E.J., Sanders S.P., Colan S.D. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection // *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 8. P. 2220–2225.
42. Achiron A., Margalit R., Hershkoviz R. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of experimental T cell-mediated autoimmune disease: upregulation of T cell proliferation and down-regulation of tumor necrosis factor  $\alpha$  secretion // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93, N 2. P. 600–605.
43. Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1993–2003.
44. Holmberg S.D., Moorman A.C., Williamson J.M. et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1 // *Lancet*. 2002. Vol. 360, N 9347. P. 1747–1748.
45. de Saint M.L., Vandhuick O., Guillo P. et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study) // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 185, N 2. P. 361–367.
46. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients // *AIDS*. 2008. Vol. 22, N 14. P. F17–F24.
47. Lang S., Mary-Krause M., Cotte L. et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French hospital database on HIV ANRS cohort C04 // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170, N 14. P. 1228–1238.
48. Sabin C.A., Worm S.W., Weber R. et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N 9622. P. 1417–1426.
49. Antoniou T., Gillis J., Loutfy M.R. et al. Impact of the data collection on adverse events of Anti-HIV drugs cohort study on abacavir prescription among treatment-naive, HIV-infected patients in Canada // *JIAPAC (Journal of the International Association of Providers of AIDS Care)*. 2014. Vol. 13, N 2. P. 153–159.
50. Dellamonica P., Katlama C., Levy-Bachelot L., Daures J.-P. et al. Abacavir (Ziagen) use between 2003 and 2008 in France according to the electronic medical record NADIS // *Med. Mal. Infec.* 2013. Vol. 43, N 11–12. P. 467–474.
51. Brouwer E.S., Napravnik S., Eron J.J.Jr et al. Effects of combination antiretroviral therapies on the risk of myocardial infarction among HIV patients // *Epidemiology*. 2014. Vol. 25, N 3. P. 406–417.
52. Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D. et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study // *AIDS*. 2010. Vol. 24, N 10. P. 1537–1548.
53. Brothers C.H., Hernandez J.E., Cutrell A.G. et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: No increased risk across 52 glaxosmithkline-sponsored clinical trials in adult subjects // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009. Vol. 51, N 1. P. 20–28.
54. Ribaudo H.J., Benson C.A., Zheng Y. et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, N 7. P. 929–940.
55. Ding X., Andraca-Carrera E., Cooper C. et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012. Vol. 61, N 4. P. 441–447.
56. MacLeod J., Rowley C.F., Lockman S. et al. Abacavir alters the transcription of inflammatory cytokines in virologically suppressed, HIV-infected women // *J. Int. AIDS Soc.* 2012. Vol. 15, N 2. Article ID 17393.
57. Bergersen B.M., Tonstad S., Sandvik L., Bruun J.N. Low prevalence of high-density lipoprotein cholesterol level < 1 mmol/L in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor recipients // *Int. J. STD AIDS*. 2005. Vol. 16, N 5. P. 365–369.
58. Canning D. The economics of HIV/AIDS in low-income countries: the case for prevention // *J. Econ. Perspect.* 2006. Vol. 20, N 3. P. 121–142.
59. Fisher S.D., Kanda B.S., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiovascular disease and therapeutic drug-related cardiovascular consequences in HIV-infected patients // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2011. Vol. 11, N 6. P. 383–394.
60. Friis-Moller N., Thiebaut R., Reiss P. et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010. Vol. 17, N 5. P. 491–501.
61. Hsue P.Y., Squires K., Bolger A.F. et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients // *Circulation*. 2008. Vol. 118, N 2. P. e41–e47.
62. Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, N 8. P. 1531–1540.
63. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 129. P. S1–S45.

64. Smith S.C.Jr, Grundy S.M. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 6. P. 601–612.
65. Schambelan M., Benson C.A., Carr A. et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002. Vol. 31, N 3. P. 257–275.
66. Dube M.P. Will statins be an effective anti-inflammatory intervention for prevention of cardiovascular disease in patients with HIV? // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 209, N 8. P. 1149–1150.
67. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359, N 21. P. 2195–2207.
68. Stein H., Hadigan C.M., Brown T.T. et al. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients // *Circulation.* 2008. Vol. 118, N 2. P. e54–e60.
69. Chobanian V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report // *Evidence-Based Eye Care.* 2003. Vol. 4, N 3. P. 179–180.
70. Kaplan R.C., Kingsley L.A., Sharrett A.R. et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women // *Clin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 45, N 8. P. 1074–1081.
71. Hadigan C. Diabetes, insulin resistance, and HIV // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006. Vol. 8, N 1. P. 69–75.
72. Gavrilu A., Tsiodras S., Doweiko J. et al. Exercise and vitamin E intake are independently associated with metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus — positive subjects: across-sectional study // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 36, N 12. P. 1593–1601.
73. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors // *Br. Med. J.* 2004. Vol. 328, N 7455. P. 1519–1528.
74. Petoumenos K., Worm S., Reiss P. et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study // *HIV Med.* 2011. Vol. 12, N 7. P. 412–421.
75. Humfleet G.L., Delucchi K., Kelley K., Hall S.M. et al. Characteristics of HIV-positive cigarette smokers: a sample of smokers facing multiple challenges // *AIDS Educ. Prev.* 2009. Vol. 21, N 3. P. 54–64.
76. Vidrine D.J., Arduino R.C., Gritz E.R. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS // *AIDS Patient Care STDS.* 2007. Vol. 21, N 9. P. 659–666.
77. Vidrine D.J., Marks R.M., Arduino R.C., Gritz E.R. Efficacy of cell phone-delivered smoking cessation counseling for persons living with HIV/AIDS: 3-month outcomes // *Nicotine Tob. Res.* 2012. Vol. 14, N 1. P. 106–110.
78. Lazev B., Vidrine D.J., Arduino R.C., Gritz E.R. Increasing access to smoking cessation treatment in a low-income, HIV-positive population: the feasibility of using cellular telephones // *Nicotine Tob. Res.* 2004. Vol. 6, N 2. P. 281–286.
79. Burkhalter J.E., Springer C.M., Chhabra R., Ostroff J.S. et al. Tobacco use and readiness to quit smoking in low-income HIV-infected persons // *Nicotine Tob. Res.* 2005. Vol. 7, N 4. P. 511–522.
80. Vidrine D.J., Arduino R.C., Gritz E.R. Impact of a cell phone intervention on mediating mechanisms of smoking cessation in individuals living with HIV/AIDS // *Nicotine Tob. Res.* 2006. Vol. 8, suppl. 1. P. S103–S108.
81. Park-Wyllie Y., Antoniou T. Concurrent use of bupropion with CYP2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series // *AIDS.* 2003. Vol. 17, N 4. P. 638–640.



АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

# Дифференциальный диагноз преходящих потерь сознания



Г.А. Головина<sup>1</sup>,  
Д.В. Дупляков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Самарский медицинский клинический центр»  
Федерального медико-биологического агентства России, Тольятти  
<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»,  
Самара

Преходящие потери сознания (ППС) могут быть следствием синкопальных и несинкопальных состояний. Синкопы являются доминирующей причиной ППС, но их следует отличать от заболеваний, при которых механизм частичной или полной потери сознания иной, чем церебральная гипоперфузия. В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики синкопальных и несинкопальных потерь сознания.

**Ключевые слова:**  
преходящая потеря сознания, синкопе, дифференциальный диагноз

## Differential diagnosis of transient loss of consciousness

G.A. Golovina<sup>1</sup>,  
D.V. Duplyakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara Medical Clinical Centre, Tolyatti  
<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Cardiological Clinic

Transient loss of consciousness (TLC) may result from syncopal and nonsyncopal conditions. Syncope is the dominant cause of TLC, but they should be distinguished from diseases with other mechanisms of partial or complete loss of consciousness than cerebral hypoperfusion. The article discusses the differential diagnosis of syncopal and nonsyncopal loss of consciousness.

**Keywords:**  
transient loss of consciousness, syncope, differential diagnosis

Преходящие потери сознания (ППС) – это все состояния утраты сознания независимо от механизма его нарушения, характеризующиеся его спонтанным восстановлением [1]. ППС могут быть следствием синкопальных и несинкопальных состояний [1, 2]. Синкопе – кратковременная потеря сознания вследствие транзиторной общей церебральной гипоперфузии, характеризующаяся быстрым началом, короткой продолжительностью и полным спонтанным восстановлением [1]. Синкопы в 80–91% случаев являются доминирующей причиной ППС [3–5]. Их следует отличать от заболеваний, при которых механизм частичной или полной потери сознания иной, чем церебральная гипоперфузия, а также от состояний, при которых сознание только кажется утраченным (табл. 1).

При проведении дифференциального диагноза ППС необходимо учитывать, что их структура зависит от изучаемой популяции. В общей популяции в отделениях неотложной помощи в структуре ППС доминируют вазовагальные синкопы (ВВС), составляя 1/3 всех случаев. Далее следуют кардиальные синкопы и синкопы вследствие ортостатической гипотонии (ОГ) [5, 6]. Дети и юные пациенты более вероятно имеют ВВС (61–71%), психогенные (11–19%) и первичные аритмические причины (6%), эпилепсия регистрируется в 0,05% [6–9]. С увеличением возраста доля ВВС снижается, а доля ситуационных синкопов, синдрома каротидного синуса (СКС), ОГ и кардиальных причин растет. У пожилых на долю ВВС приходится 15%, а основными причинами синкопов являются ОГ (30%), СКС (20%) и сердечные аритмии (20%) [10].

Таблица 1. Классификация преходящих потерь сознания

Преходящая потеря сознания		
синкопы	состояния с частичной или полной потерей сознания	состояния без истинного нарушения сознания
Нейромедиаторные	Метаболические	Каталепсия
При ортостатической гипотонии	Эпилепсия	Дроп-атаки
Кардиальные, в том числе аритмические	Интоксикации	Психогенные псевдосинкопы
	Вертебробазилярные преходящие ишемические атаки	Транзиторные ишемические атаки (ТИА) в каротидном бассейне



Первичное обследование пациента с ППС, включающее тщательный сбор анамнеза, физическое обследование с измерением АД в горизонтальном и вертикальном положениях, и анализ ЭКГ, является главным этапом в дифференциальной диагностике ППС. На этом же этапе необходимо выяснить, какие лекарственные препараты принимает пациент. Изучение истории болезни требуется проводить путем активного опроса с использованием стандартных вопросов и выявления анамнестических критериев различных причин ППС. Исследования продемонстрировали высокую эффективность данного подхода в диагностике причин ППС, а также обозначили трудности в распознавании ВВС, аритмических синкопов и эпилепсии [11–20].

**Нейромедиаторные (рефлекторные) синкопы** (НМС) – это неоднородная группа состояний, при которых временно нарушаются сердечно-сосудистые рефлексы, в норме **регулирующие сосудистый тонус и сердечный ритм** в ответ на различные триггеры (провоцирующие факторы). Классификация НМС в зависимости от триггеров представлена в табл. 2 [1].

Пациенты с ВВС являются гетерогенной группой. В 70% случаев ВВС протекают типично, диагностируются на основании следующих анамнестических критериев [2]:

- провоцирующие факторы: испуг, внезапная интенсивная боль, эмоциональный стресс, длительное стояние;
- продромальные симптомы: тошнота, потливость, «затуманненное» зрение, чувство жара;
- симптомы восстановительного периода: тошнота, чувство жара, потливость.

У большинства этих пациентов отсутствуют заболевания сердца и нервной системы. АД, как правило, нормальное, однако у 50% пациентов имеется склонность к гипотонии [21]. Типичное течение ВВС характерно для лиц молодого и среднего возраста. В этих случаях ВВС могут корректно диагностироваться при изучении истории болезни и не требуют дополнительного обследования.

Полной противоположностью классического варианта ВВС является неклассический вариант ВВС, который рекомендуется относить к атипичным формам НМС. Провоцирующие факторы, как правило, выявить не удается, продромальный период не выражен, что предрасполагает

к высокой травматизации во время падения [22–25]. Неклассический вариант ВВС характерен для пациентов с дебютом синкопов в возрасте старше 35 лет, которые часто страдают сердечно-сосудистыми и нервными заболеваниями, имеют нарушения автономной регуляции [27]. Период утраты сознания у пожилых может быть длительным (≥5 мин), сопровождаться судорогами, а в восстановительном периоде могут наблюдаться спутанность сознания, замешательство [28–30]. В отличие от классического варианта ВВС, когда диагноз ставится на основе данных, полученных при опросе, неклассические диагностируются на основе исключения других причин синкопов, прежде всего заболеваний сердца, и положительного ответа на титл-тест (ТТ) [2].

*Ситуационные синкопы* диагностируются во время или непосредственно после мочеиспускания, дефекации, кашля [кашлевые синкопы (КС)] или глотания [1]. Эта группа НМС чаще встречается у пациентов среднего и пожилого возраста [31, 32]. Большинство пациентов с синкопами при глотании имеют сопутствующие заболевания сердца или гастроэзофагеальные заболевания (дивертикулы, стенозы, спазмы пищевода, гастриты и др.). Часто такие синкопы возникают на фоне приема препаратов наперстянки [33, 34]. Вместе с тем патологический гастроинтестинальный рефлекс при глотании может наблюдаться и у здоровых лиц [35].

Большинство авторов отмечают возникновение синкопов после мочеиспускания у мужчин молодого и среднего возраста ночью или рано утром после вставания во время акта мочеиспускания, реже дефекации или после них. Как правило, соматической патологии у пациентов не выявлялось, нередко отмечается прием алкогольных напитков накануне [36]. Продромальный и постсинкопальный периоды обычно не выражены [33].

Диагноз КС обычно затруднений не представляет. Для них характерен ряд клинических особенностей. Во-первых, они возникают преимущественно у мужчин среднего и пожилого возраста, курящих, имеющих ожирение, страдающих бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33, 37–40]. Во-вторых, кашель имеет особый характер: хронический, протекающий в виде непроизвольных затяжных приступов с энергичным напряжением мышц грудной клетки и брюшного пресса, сильный

**Таблица 2.** Классификация нейромедиаторных синкопов

Нейромедиаторные (рефлекторные) синкопы			
вазовагальные синкопы	ситуационные синкопы	синдром каротидного синуса	атипичные формы
<b>Провоцирующие факторы</b>			
Эмоциональные стрессоры Длительный ортостаз	Кашель, чихание Гастроинтестинальная стимуляция (при глотании, дефекации, висцеральных болях) Мочеиспускание После физической нагрузки После приема пищи Другие причины (смех, игра на духовых инструментах, подъем тяжестей)	Могут отсутствовать	Нет и/или протекают атипично



и громкий [33, 37, 41]. В-третьих, потеря сознания при КС может возникнуть в любом положении, даже лежа. Потеря сознания возникает обычно через 3–5 с после начала приступа кашля. Продромальный период, как правило, отсутствует либо бывает коротким и представлен головокружением и нарушением зрения [33, 41]. В-четвертых, во время кратковременной потери сознания часто (в 10–47% случаев) отмечают тонические или клонические судороги [33, 37, 40–42]. Кожа серо-синюшного цвета, отмечается обильная потливость. Эти клинические проявления требуют проведения дифференциального диагноза с эпилепсией. В отличие от эпилептических припадков при КС не описано прикуса языка, произвольных мочеиспускания или дефекации. Восстановление сознания происходит быстро, без периода оглушенности, пациенты обычно помнят о приступе кашля, приведшего к потере сознания.

*Синдром каротидного синуса (СКС)* определяется как синкоп, развитие которого связано с механическими манипуляциями в зоне каротидных синусов и который может быть воспроизведен при массаже этих областей [1]. СКС является заболеванием взрослого и, особенно, пожилого населения, встречается в основном у пациентов старше 40 лет [43, 44]. У мужчин СКС встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [44]. Синкопальные эпизоды чаще возникают в положении стоя или сидя и могут быть спровоцированы сдавлением шеи воротником или галстуком, резким поворотом головы и даже бритьем, иногда они бывают беспричинными. Продромальный период у больных с СКС, как правило, отсутствует, предрасполагающая к получению травм во время падения. В некоторых случаях у больных имеется кратковременный, но отчетливо выраженный продромальный период, проявляющийся сильным страхом, одышкой, ощущением сдавления горла и груди. Длительность потери сознания составляет 10–60 с, иногда больше, может сопровождаться судорогами. Для восстановительного периода характерно медленное восстановление сознания: в течение нескольких минут пациенты остаются заторможенными, плохо ориентируются в происходящем [33, 44].

## ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТОНИЯ

Анамнестические критерии ОГ следующие [2]:

- после вставания;
- после начала приема медикаментов/изменения дозы, приводящих к снижению АД;
- длительное стояние, особенно в душных, переполненных помещениях;
- наличие автономной нейропатии или паркинсонизма;
- после нагрузки.

Ортостатическая гипотония – это патологическое снижение систолического АД в положении стоя [1]. Этиологическая классификация выделяет нейрогенную ОГ, медикаментозно индуцированную ОГ и ОГ со сниженным объемом циркулирующей крови. По течению ОГ можно разделить на острую и хроническую [45]. По времени

возникновения симптомов после перехода в положение стоя выделяют раннюю, классическую и замедленную (отсроченную) ОГ. ОГ может иметь бессимптомное течение, однако в большинстве случаев выявляются симптомы ортостатической неустойчивости, связанные с гипоперфузией соответствующих органов: головокружение, «легкость в голове», пресинкопе, синкопе, боли в области шеи, субокципитальной зоны, плеч, одышка ортостатическая, стенокардия.

Симптомы ОГ появляются при вставании либо через некоторое время пребывания в положении стоя и проходят в положении лежа или сидя. Симптомы могут усугубляться при нагрузке, длительном пребывании в положении стоя, повышении температуры окружающей среды или после приема пищи. Примерно у половины пациентов с ОГ наблюдается гипертензия в горизонтальном положении.

Синкопы после вставания довольно распространены в юношеском и подростковом возрасте [46] и чаще являются следствием ранней ОГ. Эти пациенты, как правило, астенического телосложения, могут иметь синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) и ортостатические ВВС [47]. Чистая автономная недостаточность (синдром Брэдли–Эгглстона) и множественная системная атрофия (синдром Шая–Дрейгера) очень редки у подростков. В этих случаях синкопы после вставания сопровождаются другими симптомами автономной недостаточности, включающими гипогидроз, нарушение терморегуляции, дисфункцию различных органов (мочевого пузыря, кишечника и половой системы).

Медикаментозно индуцированная ОГ имеет острое течение, связана с началом приема либо с изменением доз гипотензивных препаратов (в 50% случаев –  $\alpha$ -блокаторов), а также лекарств, снижающих АД у которых является побочным эффектом (фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, антипсихотические, миорелаксанты и др.). В популяции пожилых людей медикаментозно индуцированные синкопы составляют 5% от всех причин [48].

Большинство пациентов с ОГ – это пожилые, ослабленные пациенты [45, 49]. У них часто выявляются признаки дегидратации в результате неадекватного потребления жидкости. Синкопы, связанные с ОГ, чаще наблюдаются в утренние часы, развиваются сразу после быстрого перехода в положение стоя, но могут возникнуть и при длительном стоянии, как при ВВС. Нередко отсутствует продромальный период, что предрасполагает к высокому риску травм при падении.

*Активная ортостатическая проба (АОП)* может выявить раннюю ОГ, классическую ОГ, а также СПОТ. У здорового человека в результате быстрой адаптации к вертикальному положению ЧСС увеличивается на 10–15 уд/мин, диастолическое АД повышается на 10 мм рт.ст., а систолическое АД меняется незначительно. Нормальный результат АОП наблюдается при классических НМС.

Ранняя ОГ характеризуется переходящим снижением АД (>40 мм рт.ст. систолическое АД и/или >20 мм рт.ст. диастолическое АД) в течение 15 с после перехода в вертикальное положение, сопровождающееся симптомами



церебральной гипоперфузии [49]. В ответ на падение АД наблюдается компенсаторное чрезмерное повышение ЧСС, АД спонтанно и быстро нормализуется, поэтому гипотония и симптомы сохраняются короткое время (менее 30 с). При ранней ОГ, как правило, нет недостаточности АНС. Можно выделить три группы людей, подверженных риску возникновения ранней ОГ [49]: молодые пациенты астеничного телосложения; пациенты, принимающие вазодилататоры, прежде всего  $\alpha$ -блокаторы; пациенты с каротидной денервацией.

Классическая ОГ характеризуется снижением систолического АД  $\geq 20$  мм рт.ст. и диастолического АД  $\geq 10$  мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение вне зависимости от наличия симптомов церебральной гипоперфузии [1]. ЧСС обычно не изменяется либо незначительно увеличивается. Классическая ОГ, как правило, свидетельствует о недостаточности АНС. Классическая ОГ наблюдается у пожилых лиц, у больных с первичной и вторичной автономной недостаточностью.

### КАРДИОГЕННЫЕ СИНКОПЫ

Выявление заболевания сердца является независимым предиктором кардиальной причины синкопов с чувствительностью 95% и специфичностью 45%, а отсутствие заболевания сердца позволяет исключить кардиальную причину в 97% случаев [50]. Анамнестические критерии кардиальных синкопов [2]:

- наличие доказанной патологии сердца;
- семейный анамнез внезапной смерти;
- во время нагрузки или в горизонтальном положении;
- патологическая ЭКГ;
- предшествующее сердцебиение.

Причины кардиогенных синкопов представлены в табл. 3. Особого внимания заслуживают заболевания сердца, первым проявлением которых являются синкопы или внезапная смерть.

*Синдром удлинненного интервала Q-T (СУИ Q-T), синдром укороченного интервала Q-T, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия являются редкими наследственными заболеваниями, вызванными нарушением работы ионных каналов (каналопатиями). Клиническая значимость каналопатий обусловлена высоким риском внезапной сердечной*

смерти (ВСС), а также тем, что при отсутствии структурных аномалий сердца они, как правило, манифестируют синкопами в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и требуют проведения дифференциального диагноза с НМС и эпилепсией.

Синкопы являются одним из первых и основных клинических проявлений СУИ Q-T, обусловлены рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [51–53]. Как и НМС, синкопы при СУИ Q-T провоцируются специфическими триггерами, причем имеется связь между определенными триггерами и различными генетическими вариантами синдрома. Например, при наиболее распространенной форме СУИ Q-T – синдроме Романо–Уорда – пациенты с удлинненным интервалом Q-T: LQT1 и LQT2 испытывают синкопы при психоэмоциональных и физических нагрузках, особенно в воде. У пациентов с LQT3 синкопы провоцируются в положении лежа, во сне или во время отдыха, а у пациентов с LQT2 – резким звуком. Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена является редкой, но одной из самых тяжелых клинических форм СУИ Q-T и сопровождается врожденной глухотой [54]. Синкопе при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена провоцируются физической нагрузкой, плаванием и эмоциональным стрессом, но чрезвычайно редко наступают в покое.

В отличие от НМС продромальный период при СУИ Q-T не выражен либо бывает коротким и представлен симптомом сердцебиений. Продолжительность потери сознания составляет, как правило, 1–2 мин, но в отдельных случаях может достигать и 20 мин. У 50% больных приступ сопровождается судорогами тоникоклонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже – дефекацией. Синкопы с судорожным компонентом при СУИ Q-T следует дифференцировать от эпилептических приступов. Для больных с СУИ Q-T типичны предсинкопальные состояния; после окончания синкопе сознание восстанавливается очень быстро; не отмечается нарушений памяти и сонливости в восстановительном периоде; психологические и неврологические исследования не выявляют у детей с СУИ Q-T изменений личности, типичных для больных эпилепсией. Для СУИ Q-T характерен наследственный анамнез синкопов и ВСС, ЭКГ-критерии выявляются у% пациентов [11].

*Синдром укороченного интервала Q-T ( $\Sigma Q-T\Sigma$ ) [55]. Характерен анамнез младенческой ВСС. Клиническая ма-*

Таблица 3. Классификация кардиогенных синкопов

Кардиогенные синкопы		Органические заболевания
аритмогенные		
<p><b>Брадикардия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии/тахикардии)</li> <li>• Атриовентрикулярная блокада</li> <li>• Нарушение функции имплантированного водителя ритма</li> </ul> <p>Лекарственные брадикардия и тахиаритмии</p>	<p><b>Тахикардия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наджелудочковая (НЖТ)</li> <li>• Желудочковая (ЖТ) (идиопатическая, вторичная при заболевании сердца или нарушении функции ионных каналов)</li> </ul>	<p>Сердце: пороки сердца, острый инфаркт/ишемия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, опухоли в сердце, поражение/тампонада перикарда, врожденные пороки коронарных артерий, дисфункция искусственного клапана</p> <p>Другие: ТЭЛА, расслаивающая аневризма аорты, легочная гипертензия</p>



нифестация заболевания варьирует от 1 мес жизни до пожилого возраста. Внезапная смерть была первым клиническим проявлением заболевания более чем у  $j$  пациентов. Сердцебиения были вторым по частоте симптомом заболевания и отмечались у 31% больных, в 24% случаев они сопровождались синкопе. Обморок и ВСС обычно случаются в состоянии покоя или во сне.

*Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия* характеризуется индуцируемой физическим или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной ЖТ, быстро переходящей в фибрилляцию желудочков, с высоким риском ВСС [51, 57]. Наиболее характерным ее признаком является стресс-индуцируемая ЖТ, возникающая у 80% больных на фоне предшествующей синусовой тахикардии. Симптомы чаще манифестируют в возрасте 7–8 лет. Эти больные так же, как и пациенты с СУИ Q–T, нередко длительно наблюдаются невропатологами и получают без эффекта противосудорожную терапию. На ЭКГ вне приступа, как правило, регистрируется брадикардия и нормальные значения QTс. Реакция на стресс-тест в виде развития полиморфной ЖТ является в высокой степени воспроизводимой.

*Синдром Бругада* относится к первичным электрическим заболеваниям сердца с высоким риском ВСС. Имеются семейные формы и спорадические случаи. Клинические проявления обнаруживаются чаще у лиц мужского пола в возрасте 30–40 лет. Синкопы и случаи ВСС могут быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада. Характерно их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего развиваются во время сна или в предутренние часы.

Кардиальные синкопы в юношеском и молодом возрасте могут быть первым проявлением кардиомиопатий (гипертрофической, дилатационной, аритмогенной дисплазии правого желудочка, изолированной некомпактности миокарда левого желудочка). В этих случаях имеется структурная патология сердца, в выявлении которой ведущее значение отводится физикальному обследованию, ЭКГ и ЭхоКГ.

Данные ЭКГ, зарегистрированной вне синкопального эпизода, имеют значение для дифференциальной диагностики НМС от синкопов кардиальной и аритмической природы. В табл. 4 указаны ЭКГ-синдромы, которые с высокой долей достоверности позволяют заподозрить кардиальную причину синкопов. Показано, что патологические изменения на ЭКГ являются независимыми предикторами кардиальной причины синкопа и риска смерти, но не менее важно, что нормальная ЭКГ ассоциируется с низким риском кардиальной причины синкопа с некоторым исключением, касающимся, например, пароксизмальных аритмий [1].

Брадиаритмии и тахиаритмии могут быть вызваны различными лекарственными средствами. Многие антиаритмические препараты вызывают брадикардию за счет специфического эффекта на функцию синусового узла или атриовентрикулярное проведение. Обмороки могут наблюдаться при полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт», особенно у женщин; эта аритмия развивается при лечении препаратами, удлиняющими интервал Q–T.

Удлинение этого интервала могут вызывать различные лекарства, в том числе антиаритмические средства, вазодилататоры, психотропные, антимикробные, неседативные антигистаминные и др. За информацией о препаратах, вызывающих удлинение интервала Q–T, рекомендуется обращаться на специальный сайт ([www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)).

## НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИНКОПЫ И ЭПИЛЕПСИЯ

Дифференциальная диагностика между эпилепсией и ВСС в ряде случаев очень сложна [19, 57–61].

ВСС обычно имеет провоцирующие факторы, в то время как эпилептический приступ – редко. Тем не менее, оба состояния могут возникать на фоне переутомления, недосыпания, просмотра телепередач и приема алкоголя. Эпилепсия имеет такие специфические триггеры, как мелькающие вспышки света. В отличие от эпилепсии, синкопы крайне редко развиваются в горизонтальном положении [63, 64].

Перед развитием эпилептического припадка (при фокальных формах эпилепсии) у некоторых больных возникает аура (чувство тревоги или страха, необычные звуки или вкусовые ощущения, неприятные запахи, дискомфорт или боли в животе с позывом к дефекации и др.), но некоторые приступы не имеют выраженной ауры. Подобные нарушения восприятия могут крайне редко наблюдаться при синкопах [65].

Движения могут присутствовать и при эпилепсии, и при ВСС. В последнем случае они возникают только после падения, являясь составной частью ответа головного мозга на гипоксию, и в зависимости от способа регистрации описываются у 12–100% пациентов [67–69]. Их продолжительность при эпилепсии гораздо дольше, до нескольких минут, а при ВСС – несколько секунд. Эпилептические судороги крупные, ритмичные и обычно синхронные, вплоть до приступов резких судорожных

**Таблица 4.** ЭКГ-синдромы, свидетельствующие об аритмической причине синкопов [2]

Бифасцикулярная блокада
Альтернирующие блокады правой и левой ножек пучка Гиса
Неспецифическое нарушение внутрижелудочковой проводимости ( $QRS \geq 0,12$ с)
Атриовентрикулярная блокада II степени 2-го типа и выше
Бессимптомная синусовая брадикардия (<40 уд/мин),
Синоатриальная блокада III степени или наличие пауз $\geq 3$ с
Признаки предвозбуждения желудочков (синдром WPW)
Удлиненный, укороченный Q–T
Синдром Бругада
Отрицательные зубцы T в $V_1$ – $V_3$ и $\epsilon$ -волна (признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка)
Патологический зубец Q, свидетельствующий о перенесенном инфаркте миокарда



**Таблица 5.** Синкопе и эпилепсия: основные отличия (адаптировано по [62, 65–67])

Параметр	Синкопе	Эпилепсия
<b>триггеры</b>	<b>часто</b>	<b>редко</b>
Продромальные симптомы	Тошнота, затуманенное зрение, дискомфорт в эпигастрии, чувство жара, головная боль, шум в ушах	Сенсорная, психическая, соматосенсорная аура или двигательные реакции
Положение тела	Стоя или сидя	Любое
Сознание	Постепенное угасание у молодых или внезапная потеря у пожилых	Внезапная потеря
Падение	Медленное оседание, тонус снижен	Быстрое, тонус повышен
Цвет кожи	Бледный	Иногда акроцианоз
Отклонение взгляда	Преходящая девиация взгляда вверх и латерально	Постоянная латеральная девиация
Непроизвольные отправления	Часто	Часто
Прикусывание языка	Редко, кончика языка	Часто, боковая поверхность языка, щека
Движения	Продолжительность несколько секунд, аритмичные, множественные или генерализованные	Продолжительность до нескольких минут, ритмичные, генерализованные
Длительность	3–30 с	В зависимости от вида: до 5 мин при ГТКС* и менее в остальных случаях
Постприступный период	Сонливость, головная боль (не более 2 ч в большинстве случаев)	Спутанность сознания, сонливость, головная боль

**Примечание.** \* ГТКС – генерализованные тоникоклонические судороги.

движений во всем теле, в то время как при синкопе они, как правило, асинхронные, мелкие и неритмичные. Однако синхронные движения изредка встречаются и при ВВС. Необходимо помнить, что иногда очевидцы могут их неправильно описывать. Полная неподвижность во время потери сознания свидетельствует против эпилепсии.

Сложные движения или автоматизмы (облизывание губ, жевательные движения, бормотание, движения головой и др.) редко наблюдаются при ВВС. Движения глаз (нистагм, взгляд вверх, отклонение взгляда) могут отмечаться при эпилепсии и синкопе, но в обычной жизни они часто остаются незамеченными как очевидцами, так и докторами. В отличие от синкопов, отклонение взгляда при эпилептическом приступе обычно длится дольше.

Повреждения головы и другие травмы, а также недержание мочи одинаково часто встречаются при ВВС и ге-

нерализованных тонико-клонических судорогах (ГТКС). Прикусывание языка, характерное для приступа эпилепсии, редко встречается при синкопе. В первом случае чаще происходит прикусывание боковой поверхности языка, в то время как при ВВО – кончика языка. Следует заметить, что появление таких симптомов, как судороги, непроизвольные отправления, прикусывание языка и продолжительный постприступный период с дезориентацией при ВВС, как правило, зависит от длительности периода асистолии или выраженной брадикардии.

У большинства пациентов после первичного обследования причина ППС может быть определена с высокой степенью точности, однако механизм синкопов остается неясным в 34% случаев [1, 2]. Дальнейшая тактика обследования зависит от предварительного диагноза, поставленного на этом этапе.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Головина Галина Алексеевна** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ФГБУЗ «Самарский медицинский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Тольятти

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: duplyakov@yahoo.com



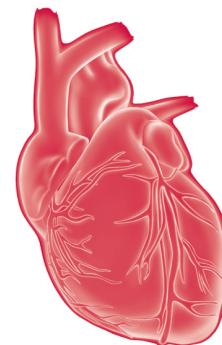
## ЛИТЕРАТУРА

1. Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2631–2671.
2. Brignole M., Alboni P., Benditt DG et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-Update 2004 // *Europace.* 2004. Vol. 6. P. 467–537.
3. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial — the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio) // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 935–940.
4. Sorajja D., Conti R. Syncope while driving: clinical characteristics, etiologies, and prognosis // *Cardiosource.* 2006. URL: [www.cardiosource.com](http://www.cardiosource.com).
5. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Incidence and prognosis of syncope // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 878–885.
6. Chen L.Y., Gersh B.J., Hodge D.O. et al. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope // *Mayo Clin. Proc.* 2003. Vol. 78. P. 414–420.
7. Colman N., Nahm K., van Dijk J.G. et al. Diagnostic value of history taking in reflex syncope // *Clin. Auton. Res.* 2004. Vol. 14, suppl. 1. P. i37–i44.
8. Driscoll D.J., Jacobsen S.J., Porter C.J. et al. Syncope in children and adolescents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 29. P. 1039–1045.
9. Prett J., Fleisher G. Syncope in children and adolescents // *Pediatr. Emerg. Care.* 1989. Vol. 5. P. 80–82.
10. McIntosh S.J., Da Costa D., Kenny R.A. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a syncope clinic // *Age Ageing.* 1993. Vol. 22. P. 53–55.
11. Colman N, Bakker A, Linzer M et al. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? // *Europace.* 2009. Vol. 11, N 7. P. 937–943.
12. Del Rosso A., Alboni P., Brignole M. et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 10. P. 1431–1435.
13. Hermosillo A.G., Falcon J.C., Marquez M.F. et al. Positive head-up tilt table test in patients with the long QT syndrome // *Europace.* 1999. Vol. 1. P. 213–217.
14. Hoefnagels W.A.J., Padberg G.W., Overweg J. et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope // *J. Neurol.* 1991. Vol. 238. P. 39–43.
15. Kenny R.A. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003. Vol. 14. P. S74–S77.
16. Romme J.J.C.M., Van Dijk N., Boer K.R. et al. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history-taking: validation of the Calgary Syncope Symptom Score // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2888–2896.
17. Sutton R., Bloomfield D.M. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing // *Am. J. Cardiol.* 1999. Vol. 84. P. 100–200.
18. Van Dijk N., Boer K.R., Colman N. et al. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: The Fainting Assessment Study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol. 19, N 1. P. 48–55.
19. Zaidi A., Clough P., Cooper P. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 181–184.
20. Zysko D., Gajek J., Sciborski R. et al. The pattern of activation of the sympathetic nervous system during tilt-induced syncope // *Europace.* 2007. Vol. 9. P. 225–227.
21. Тюрина Т.В. Особенности нейрокардиогенных обмороков разных типов у больных с нарушениями регуляции артериального давления // *Вестн. аритмологии.* 2004. № 37. С. 14–19.
22. Alboni P., Brignole M. et al. Is vasovagal a disease? // *Europace.* 2007. Vol. 9. P. 83–87.
23. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 52–57.
24. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Early application of an Implantable Loop Recorder allows a mechanism-based effective therapy in patients with recurrent suspected neurally-mediated syncope // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1085–1092.
25. Grubb B.P. Neurocardiogenic syncope // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1004–1010.
26. Хирманов В.Н., Русанов О.А., Джармукли Н. Этиология и прогноз синкопальных состояний у пациентов старше 35 лет // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика.* 2007. Т. 6, № 1. С. 84–88.
27. Brignole M., Menozzi C., Bartoletti A. et al. A new management of syncope. Prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 76–82.
28. Grubb B., Temesy-Armos P., Moore J. et al. Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome // *Am. J. Cardiol.* 1992. Vol. 69. P. 904–908.
29. Milstein S., Buetikofer J., Lesser J. et al. Cardiac asystole: A manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. Vol. 14. P. 1626–1632.
30. Tan M.P., Newton J.L., Chadwick T.J. et al. The relationship between carotid sinus hypersensitivity, orthostatic hypotension, and vasovagal syncope: a case-control study // *Europace.* 2008. Vol. 10. P. 1400–1405.
31. Strickberger S.A., Benson D.W., Biaggioni I. et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 473–484.
32. Hazeldine S., Przemioslo R. An unusual cause of syncope // *Q. J. Med.* 2013. Vol. 106. P. 269–270.
33. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы : руководство для врачей / под ред. А.М. Вейна. М. : Медицина, 1991. С. 458–494.
34. Ерохина Л.Г. и др. К клинике и патогенезу острого расширения желудка и синкопальных состояний при глотании // *Сов. мед.* 1982. № 9. С. 19–24.



35. Kakuchi H., Sato N., Kawamura Y. Swallow syncope associated with complete atrioventricular block and vasovagal syncope // *Heart*. 2000. Vol. 83. P. 702–704.
36. Акимов Г.А., Ерохина Л.Г., Стыкан О.А. Неврология синкопальных состояний. М. : Медицина, 1987.
37. Kerr A., Derbes V.J. The syndrome of cough syncope // *Ann. Intern. Med.* 1953. Vol. 39. P. 1240–1253.
38. El-Osta H., Ashfaq S. Cough-induced syncope as an unusual manifestation of pericardial effusion // *Kans. J. Med.* 2008. Vol. 3. P. 53–55.
39. Bonekat H.W., Miles R.M., Stoats B.A. Smoking and cough syncope: follow up in 45 cases // *Int. J. Addict.* 1987. Vol. 22. P. 413–419.
40. Deshmukh A., Schuller D. Cough syncope in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med. CME*. 2008. Vol. 1. P. 120–122.
41. Sharpey-Schafer E.P. The mechanism of syncope after coughing // *Br. Med. J.* 1953. Vol. 2. P. 860–863.
42. Morice A.H., Committee Members. The diagnosis and management of chronic cough // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. P. 481.
43. Jhanjee R., Van Dijk J.G., Sakaguchi S. et al. Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006. Vol. 29, N 2. P. 1160–1169.
44. Гуков А.О., Жданов А.М. Синдром каротидного синуса и вазовагальные синкопе // *Тер. арх.* 2000. № 12. С. 72–75.
45. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. P. 841–847.
46. Wieling W., Ganzeboom K.S., Saul J.P. Reflex syncope in children and adolescents // *Heart*. 2004. Vol. 90. P. 1094–1100.
47. van Dijk N., Immink R.V., Mulder B.J. et al. Orthostatic blood pressure control in Marfan's syndrome // *Europace*. 2005. Vol. 7. P. 25–27.
48. Ungar A., Mussi C., Del Rossi A. et al. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatrics departments // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. P. 1531–1536.
49. Wieling W., Krediet P., van Dijk N. et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2007. Vol. 112. P. 157–165.
50. Alboni P., Brignole M., Menozzi C. et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. P. 1921–1928.
51. Crotti L., Celano G., Dagradi F. et al. Congenital long QT syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. Vol. 3. P. 18.
52. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 960–965.
53. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 783–790.
54. Schimpf R., Wolpert Ch., Gaita F. et al. Short QT syndrome // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 67. P. 357–364.
55. Leenhard A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation*. 1995. Vol. 91. P. 1512–1519.
56. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 1261–1273.
57. Scheepers B., Clough P., Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study // *Seizure*. 1998. Vol. 7. P. 403–406.
58. King M.A., Newton M.R., Jackson G.D. et al. Epileptology of the first-seizure resentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 1007–1011.
59. Grubb B.P., Gerard G., Roush K. et al. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head-up tilt testing // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115. P. 871–876.
60. Linzer M., Grubb B.P., Ho S. et al. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: a cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? // *Am. J. Med.* 1994. Vol. 96. P. 146–154.
61. Petkar S., Jackson M., Fitzpatrick A. Management of blackouts and misdiagnosis of epilepsy and falls // *Clin. Med.* 2005. Vol. 5. P. 514–520.
62. Marrison V.K., Parry S.W. A case of nocturnal fainting: supine vasovagal syncope // *Europace*. 2007. Vol. 9. P. 835–836.
63. Ruiter J.H., Barrett M. Permanent cardiac pacing for neurocardiogenic syncope // *Neth. Heart J.* 2008. Vol. 16, suppl. 1. P. S15–S19.
64. Kowacs P.A., Barros da Silva E. Júnior, Laroca dos Santos H., Blattes da Rocha S. et al. Syncope or epileptic fits? Some examples of diagnostic confounding factors // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005. Vol. 63, N 3-A. P. 597–600.
65. Lempert T. Recognizing syncope: pitfalls and surprises // *J. R. Soc. Med.* 1996. Vol. 89. P. 372–375.
66. Lempert T., Bauer M., Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia // *Ann. Neurol.* 1994. Vol. 36, N 2. P. 233–237.
67. Lin J.T., Ziegler D.K., Lai C.W., Bayer W. Convulsive syncope in blood donors // *Ann. Neurol.* 1982. Vol. 11. P. 525–528.
68. Stephenson J.B.P. Fits and Faints. Lond. : Mac Keith Press, 1990.

# Роль факторов воспаления в развитии фибрилляции предсердий



О.А. Рубаненко,  
О.В. Фатенков,  
С.М. Хохлунов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

В работе оценивается влияние факторов воспаления и оксидативного стресса на возникновение фибрилляции предсердий (ФП). Рассматривается роль таких показателей, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, тропонин, пентраксин, трансформирующий фактор роста, общий оксидативный статус. Предполагается, что эти биомаркеры могут использоваться для уточнения стратификации риска при ФП.

## Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, воспаление, интерлейкины, С-реактивный белок, тропонин, фактор некроза опухоли- $\alpha$

## Role of inflammatory factors in atrial fibrillation

O.A. Rubanenko, O.V. Fatenkov,  
S.M. Khokhlunov

Samara State Medical University

The influence of factors of inflammation and oxidative stress on emergence of the fibrillation of auricles (FA) is estimated in this article. It considers the role of such indicators as the C-reactive protein, interleukins, a tumor necrosis factor  $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, matrix metalloproteinase and their inhibitors, troponin, pentraxin, transforming growth factor, general oxidative status. It is supposed that these biomarkers can be used for specification of risk stratification at FP.

## Keywords:

atrial fibrillation, inflammation, interleukins, C-reactive protein, troponin, tumor necrosis factor  $\alpha$

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма, частота возникновения которого увеличивается с возрастом, приводя к сердечной недостаточности и тромбоэмболическим осложнениям. Появление ФП создает опасность структурного ремоделирования предсердий, а наличие острого или хронического гемодинамического, метаболического, воспалительного, стрессорного воздействия только усугубляет этот процесс.

При биопсии предсердий у пациентов с идиопатической ФП, резистентных к антиаритмической терапии, были обнаружены воспалительные инфильтраты, некроз кардиомиоцитов и фиброзные изменения [1, 2]. Вклад воспаления в инициацию ФП также проявляется высокой частотой развития новых случаев или рецидивов ФП после кардиохирургических вмешательств (25–30%), что связано с высвобождением провоспалительных цитокинов. Р. Bruins и соавт. показали, что уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) заметно повышается через 6 ч после операции, а во вторую фазу воспаления происходит увеличение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), пик которого приходится на второй день после операции [3].

При персистирующей ФП процесс изменения ткани предсердий запускается, видимо, сразу после ее начала и качественно не отличается от других форм ФП. Раннее вмешательство для восстановления синусового ритма при персистирующей ФП может предотвратить необратимые изменения в тканях, в частности развитие интерстициального фиброза [4].

Местная воспалительная реакция, возникающая при различных патологических состояниях, в том числе при ФП, приводит к активации цитокинов (интерлейкина-1 [ИЛ-1], фактора некроза опухоли  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], ИЛ-6 и интерферонов), опосредующих системный ответ, проявляющийся лейкоцитозом, секрецией глюкокортикоидов, возрастанием СО<sub>2</sub>, активацией системы комплемента и свертывания крови, увеличением содержания в крови реактантов острой фазы [5]. Интегральным компонентом воспалительного процесса являются эндотелиальные клетки, которые выполняют многообразные функции, в том числе участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, регулируют процессы свертывания крови, агрегации тромбоцитов и сосудистый тонус [6].

В ответ на секрецию ИЛ-6 мезенхимальными клетками в очаге воспаления гепатоциты синтезируют белки острой фазы [7]. С этого момента воспаление из локального превращается в генерализованный процесс. СРБ – один из наиболее значимых реактантов острой фазы у человека, который способен связывать широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. Кроме того, продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов. СРБ может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления [8, 9].

## C-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

Хорошо известно, что высокое содержание вЧСРБ является маркером латентного системного воспаления, который прогнозирует риск развития инфаркта миокарда и инсульта [10–12], развития кальцификации клапанов сердца [13], повышения артериального давления [14]. Высокий плазменный уровень вЧСРБ является независимым предиктором возникновения изолированной ФП [12, 15]. Таким образом, взаимосвязь вЧСРБ с возникновением ФП предполагает механизм, при котором ФП индуцируется или провоцируется воспалением, в свою очередь, способствующим сохранению аритмии.

М.К. Chung и соавт. отметили двукратное увеличение уровня СРБ у больных с ФП по сравнению с лицами без нарушений ритма, при этом при постоянной форме ФП концентрация СРБ оказалась выше, чем при пароксизмальной [12], что согласуется с данными других авторов [5, 16, 17]. Возникает закономерный вопрос: будет ли оказывать благотворное влияние на возникновение и течение ФП снижение уровня СРБ у пациентов с ФП?

Кроме маркера риска развития ФП, показана ассоциация между уровнем СРБ и риском тромбоемболических событий у пациентов с ФП [18, 19], возможно, это опосредовано повышенным уровнем тканевого фактора экспрессии [9]. Пока остается открытым вопрос, можно ли использовать вЧСРБ для контроля качества антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

**Семейство пентраксина (РТХЗ)** включает СРБ, но в отличие от последнего, экспрессируется преимущественно при атеросклеротических поражениях с вовлечением макрофагов, нейтрофилов, клеток дендрита и гладкомышечных клеток [20, 21]. В литературе активно обсуждается роль РТХЗ как нового биомаркера воспаления при кардиоваскулярных заболеваниях [22, 23]. Концентрация этого показателя не зависит от других факторов риска [21]. Результаты, приведенные рядом авторов, показывают потенциальное влияние РТХЗ на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25].

T. Soeki и соавт. (2013) продемонстрировали, что уровень РТХЗ был выше у больных с ФП по сравнению с группой контроля и значимо выше в крови, взятой из ушка левого предсердия, в сравнении с концентрацией из периферической крови. Таким образом, локальная продукция РТХЗ в ЛП может отражать местное воспаление, способствующее возникновению ФП [26].

## ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

Интерлейкины – группа цитокинов, синтезируемых в основном лейкоцитами, обладающих способностью стимулировать рост и дифференцировку клеток.

Целый ряд интерлейкинов так или иначе оказался связан с возникновением ФП (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), в том числе после кардиохирургических вмешательств [17, 27, 28].

Љ. Нак и соавт. показали, что у пациентов с впервые возникшей ФП после коронарного шунтирования

(КШ) через 24 ч и 72 ч после операции наблюдался более высокий уровень ИЛ-2 по сравнению с пациентами без аритмии. Похожие данные были получены и для  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ), а также ИЛ-10 [29].

ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин, играющий центральную роль во многих физиологических воспалительных и иммунологических процессах. Благодаря своей роли в инициации, а также разрешении воспаления дерегулирование ИЛ-6 является основой хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [30].

S. Ziabakhsh-Tabari и соавт. показали значительный вклад предоперационного уровня ИЛ-6 в развитии ПОФП у пациентов, подвергающихся КШ с использованием искусственного кровообращения [31]. Одновременно M.D. Smit и соавт. обнаружили, что уровень ИЛ-6 наряду с курением был независимым фактором, ассоциированным с ранними рецидивами ФП у пациентов с персистирующей формой [32].

Согласно метаанализу N. Wu и соавт., увеличение уровня вЧСРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у пациентов после КШ, электрической кардиоверсии и катетерной абляции значимо ассоциировалось с риском возникновения ФП. Вместе с тем уровень вЧСРБ коррелировал с развитием персистирующей и постоянной форм ФП, но не с пароксизмальной ФП. Увеличение предоперационных концентраций вЧСРБ и ИЛ-6 коррелировало с повышением риска развития ФП после аортокоронарного шунтирования. Отмечена взаимосвязь между вЧСРБ и рецидивами ФП после электрической кардиоверсии и абляции. Уровень ИЛ-6 оказался ассоциирован с пароксизмами ФП после катетерной абляции, но не после электрической кардиоверсии [17].

## NF-каппаВ

Транскрипционный фактор NF-каппаВ представляет собой белок фактора транскрипции, нарушение регуляции которого обуславливает сложные биологические процессы, такие, как воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания. Это белок контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Y.C. Qi и соавт. (2009) изучали активность NF-каппаВ миокарда правого предсердия, определяемого методом сдвига электрофоретической подвижности, а также концентрацию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  сердечной ткани, выявляемых радиоиммунноферментным методом, у пациентов с клапанной патологией, имевших ФП или синусовый ритм. Больные с поражением клапанов и ФП имели более высокую активность NF-каппаВ, концентрацию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, выраженную лимфоцитарно-моноцитраную инфильтрацию и фиброз в тканях правого предсердия по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Существует значимая корреляция между активностью NF-каппаВ и уровнем ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 со степенью коллагенообразования у пациентов с клапанной патологией [33].

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ТКАНЕВЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса



са. Эти ферменты играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, ремоделирование и резорбция тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток. MMP синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фибробластами, эпидермальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами и онкогенно-трансформированными клетками [34].

Активность MMP в физиологических условиях регулируется специфическими ингибиторами, прежде всего тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). В настоящее время хорошо изучена роль TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4, которые различаются по своему специфическому действию на MMP.

T. Kimura и соавт. изучали влияние адипонектина, предсердного (ПНП) и мозгового натрийуретических пептидов (НУП), карбокситерминального телопептида коллагена 1-го типа (1СТР), фрагмента протромбина (F1+2), всч СРБ, ИЛ-6, аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP), малондиальдегидмодифицированного липопротеида низкой плотности (MDA-LDL), матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2) и ФНО- $\alpha$  на развитие рецидивов ФП после катетерной абляции. Многофакторный регрессионный анализ Кокса с поправкой на уровень НУП показал, что независимым фактором риска развития пароксизма ФП оказался высокий уровень MMP-2 ( $>766$  нг/мл) в сочетании с высоким показателем ФНО- $\alpha$  ( $>1,2$  пг/мл) [35].

В.А. Ахмедов и соавт. (2013) оценивали роль матриксных металлопротеиназ и их ингибитора (MMP-9 и TIMP-1) и полиморфизмов ангиотензиногена 1Thr174Met, ангиотензиногена 2Met235Thr и аполипопротеина С3 С3238 G у пациентов с метаболическим синдромом в комбинации с пароксизмальной формой ФП. У данной группы больных повышенный уровень MMP-9 приводил к увеличению случаев возникновения ФП как проявления активного синтеза коллагена в миокарде и сосудистой стенке [36].

Ремоделирование ЛП, ассоциированное с ФП, как известно, связано с воспалением и избыточным коллагенообразованием. N. Sasaki и соавт. исследовали изменения биомаркеров воспаления и коллагенообразования в отношении обратного ремоделирования ЛП в течение года после катетерной абляции ФП. Авторы оценивали изменения всчСРБ, ИЛ-6, MMP-2, TIMP-2, TGF- $\beta$ 1, адипонектина, а также ряд эхокардиографических параметров. Отмечено, что первоначально уровни всчСРБ и ИЛ-6 снижались после абляции, однако они возвращались к первоначальному уровню через 12 мес. Уровень MMP-2 оставался одинаково повышенным в группах с рецидивом и без него, в то время как уровень TIMP-2 заметно вырос в группе с эффективной абляцией ФП, но существенно не изменился у пациентов с рецидивами ФП. Уровень TGF- $\beta$ 1 увеличился в обеих группах, но динамика оказалась менее выраженной у пациентов с рецидивами ФП. Концентрация адипонектина существенно не менялась в обеих группах [37].

## ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЯ

Ряд авторов оценивали прогностическую роль вч-тропонина Т и вЧИЛ-6 в когорте пациентов с ФП, рассматривая их как возможные биомаркеры неблагоприятных кардиоваскулярных событий [38, 39]. При многофакторном анализе вч-тропонин Т и вЧИЛ-6 оставались достоверно связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями с поправкой на шкалу CHADS2: отношение рисков (ОР) 2,21 (1,46–3,35,  $p<0,001$ ) для вч-тропонина Т и 1,97 (1,29–3,02,  $p=0,002$ ) для вЧИЛ-6. Для всех причин смерти ОР составило 1,79 (1,13–2,83,  $p=0,013$ ) и 2,48 (1,60–3,85,  $p<0,001$ ) соответственно. Таким образом, эти биомаркеры наряду с клиническими параметрами потенциально могут использоваться для риск-стратификации больных с ФП на антикоагулянтной терапии [38].

M. Rienstra и соавт. изучали взаимосвязь растворимого стрессорного белка миокарда (ST2), ростового фактора дифференцировки (GDF-15) и всч-тропонина I с развитием ФП у участников Framingham Heart Study (из 3217 пациентов у 242 зарегистрирована впервые возникшая ФП). При проведении многофакторного анализа только всч-тропонин I был значимо взаимосвязан с ФП (ОР 1,12; 95% ДИ 1,00–1,26,  $p=0,045$ ) [39].

В настоящее время также изучается влияние TGF- $\beta$ 1 на развитие ФП [40, 41]. TGF- $\beta$ 1 – мультифункциональный цитокин, способный стимулировать рост клеток и вызывать их трансформацию *in vitro*. TGF- $\beta$ 1 в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. При ФП данный показатель выступает как маркер фиброза и структурного изменения предсердий.

Y.E. Mira и соавт. продемонстрировали, что уровни TGF- $\beta$ 1, рецептора ростовых факторов TGF- $\beta$  (Smad3), мРНК ИЛ-6 и белков экспрессии у пациентов с ФП были значительно выше, чем в группе контроля ( $p<0,05$ ), но не различались в группах с пароксизмальной и постоянной формой ФП. Отмечалось повышение мРНК TGF- $\beta$ 1 и экспрессии Smad3 и ИЛ-6 в подгруппе с длительностью ФП более 36 мес ( $p<0,05$ ) [42].

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Оксидативный стресс определяется как нарушение обмена веществ и энергии, накопление активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов, активных форм кислорода), инициирующих повреждение клеток и ведущих к развитию различных патологических состояний [43]. В основе оксидативного стресса лежит свободнорадикальное окисление жирных кислот, так называемое перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ – это процесс автоокисления углеводов, протекающих в мембранах, или липидсодержащих компонентов клетки [44].

Причиной оксидативного стресса может быть не только увеличение продукции свободных радикалов, но и снижение эффективности антиоксидантных систем организма [45]. Оксидативный стресс может быть локальным (при местном



воспалении) и генерализованным, умеренным (разрушению и модификации подвергаются отдельные биомолекулы) и выраженным (наступает гибель клеток или даже групп клеток). Основной повреждающий эффект свободных радикалов заключается в разрушении мембран клеток, модификации белков и ДНК. Наиболее подвержены свободнорадикальному окислению фосфолипиды, которые входят в состав клеточных мембран. В литературе рассматривается влияние окислительного стресса в иницировании ФП [46, 47]. V. Oktay и соавт. изучали роль окислительного стресса, связанного с ишемией и реперфузией, в патогенезе ФП после КШ. Концентрация плазменного общего окислительного статуса наряду с возрастом, уровнем гематокрита, температурным режимом искусственного кровообращения оказалась независимым предиктором развития ФП (ОШ 1,040, 95% ДИ 1,020–1,050;  $p=0,040$ ) [48].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России:

**Рубаненко Олеся Анатольевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

**Фатенков Олег Вениаминович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии

**Хохлунов Сергей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО

## ЛИТЕРАТУРА

1. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 1180–1184.
2. Mihm M.J., Yu F., Carnes C.A. et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 174–180.
3. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 3542–3548.
4. Corradi D., Callegari S., Manotti L. et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases // *Heart Rhythm*. 2014. Vol. 11, N 7. P. 1250–1258.
5. Alegret J.M., Aragones G., Elosua R. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 324–331.
6. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 2165–2168.
7. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 731–733.
8. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 448–454.
9. Cermak J., Key N.S., Bach R.R. et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor // *Blood*. 1993. Vol. 82. P. 513–520.
10. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 836–843.
11. Libby P., Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1148–1150.
12. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation*. 2001. Vol. 104, N 24. P. 2886–2891.
13. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 1522–1528.
14. Luft F.C. Angiotensin, inflammation, hypertension, and cardiovascular disease // *Curr. Hypertens Rep.* 2001. Vol. 3. P. 61–67.
15. Gungor B., Ekmekci A., Arman A. et al. Assessment of interleukin-1 gene cluster polymorphisms in lone atrial fibrillation: new insight into the role of inflammation in atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2013. Vol. 36, N 10. P. 1220–1227.
16. Özcan K.S., Güngör B., Altay S. Increased level of resistin predicts development of atrial fibrillation // *J. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 4. P. 308–312.
17. Wu N., Xu B., Xiang Y., Wu L. et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 169, N 1. P. 62–72.
18. Patgiri D., Pathak M.S., Sharma P. Serum hsCRP: A Novel Marker for Prediction of Cerebrovascular Accidents (Stroke) // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8, N 12. P. C08–C11.



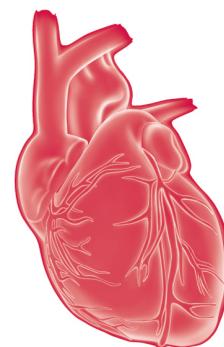
19. Huang X.L. Association of Serum Levels of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein and High-Sensitivity C Reactive Protein with Severity of Acute Ischemic Stroke // *Cell Biochem. Biophys.* 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
20. Hudzik B., Danikiewicz A., Szkodziniski J. Pentraxin-3 concentrations in stable coronary artery disease depend on the clinical presentation // *Eur. Cytokine Netw.* 2014. Vol. 25, N 3. P. 41–45.
21. Inoue K., Kodama T., Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease // *Int. J. Vasc. Med.* 2012. Article ID 657025.
22. Hudzik B., Danikiewicz A., Szkodziniski J. et al. Pentraxin-3 concentrations in stable coronary artery disease depend on the clinical presentation // *Eur. Cytokine Netw.* 2014 Jul–Sep. Vol. 25, N 3. P. 41–45.
23. Norata G.D., Garlanda C., Catapano A.L. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases // *Trends Cardiovasc. Med.* 2010 Feb. Vol. 20, N 2. P. 35–40.
24. Suzuki S., Takeishi Y., Niizeki T. et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 155, N 1. P. 75–81.
25. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57, N 7. P. 861–869.
26. Soeki T., Bando S., Uematsu E. et al. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation // *Heart Vessels.* 2014. Vol. 29, N 5. P. 653–658.
27. Ishida K., Kimura F., Imamaki M. et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29, N 4. P. 501–505.
28. Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S. et al. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, N 12. P. 2643–2649.
29. Hak L., Mysliwska J., Wieckiewicz J. et al. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG) // *J. Interferon Cytokine Res.* 2009. Vol. 29, N 6. P. 327–332.
30. Ataie-Kachoei P., Pourgholami M.H., Richardson D.R., Morris D.L. Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6) // *J. Clin. Pathol.* 2014. Vol. 67, N 11. P. 932–937.
31. Ziabakhsh-Tabari S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? // *Saudi Med. J.* 2008. Vol. 29, N 10. P. 1429–1431.
32. Smit M.D., Maass A.H., De Jong A.M. et al. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence // *Europace.* 2012. Vol. 14, N 6. P. 810–817.
33. Qu Y.C., Du Y.M., Wu S.L. et al. Activated nuclear factor-kappa B and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation // *Scand. Cardiovasc. J.* 2009. Vol. 43, N 5. P. 292–297.
34. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review) // *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy.* 2011. Vol. 18, N 2. P. 86–89. Russian (Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестн. новых мед. технологий.* 2011. Т. 18, № 2. С. 86–89).
35. Kimura T., Takatsuki S., Inagawa K. et al. Serum inflammation markers predicting successful initial catheter ablation for atrial fibrillation // *Heart Lung Circ.* 2014. Vol. 23, N 7. P. 636–643.
36. Akhmedov V.A., Dolgikh V.T., Naumov D.V., Nechiporenko N.A. The participation of matrix metalloproteinases-9 and TIMP-1 in formation of atrial fibrillation paroxysms in patients with metabolic syndrome // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2013. N 4. P. 46–50. Russian (Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Нечипоренко Н.А. Участие матриксной металлопротеиназы-9 и ТИМР-1 в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом // *Пат. физиол.* 2013. № 4. С. 46–50).
37. Sasaki N., Okumura Y., Watanabe I. et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2014. Vol. 39, N 3. P. 241–249.
38. Roldán V., Marín F., Díaz J. et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10, N 8. P. 1500–1507.
39. Rienstra M., Yin X., Larson M.G. Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin I and incident atrial fibrillation // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 167, N 1. P. 109–115.
40. Lin X., Wu N., Shi Y. et al. Association between transforming growth factor  $\beta$ 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients // *Clin. Exp. Hypertens.* 2015. Vol. 37, N 1. P. 82–87.
41. Tao H., Cao W., Shi K.H. The fibrosis biomarkers procollagen type III, N-terminal propeptide and transforming growth factor  $\beta$ 1 as foies for patients with atrial fibrillation // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168, N 4. P. e15.
42. Mira Y.E., Muhuyati Y.E., Lu W.H. et al. TGF- $\beta$ 1 signal pathway in the regulation of inflammation in patients with atrial fibrillation // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2013. Vol. 6, N 12. P. 999–1003.
43. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82, N 1. P. 47–95.
44. Ziolo M.T., Mohler P.J. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015. Vol. 26, N 2. P. 223–225.
45. Essam N., Mansuri M.F., Bawany F.I. Role of antioxidants in preventing post-operative atrial fibrillation // *J. Pak. Med. Assoc.* 2014. Vol. 64, N 6. P. 723.
46. Aras D., Özeke Ö. Editorial: Postoperative atrial fibrillation and oxidative stress // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014. Vol. 42, N 5. P. 426–428.
47. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation.* 2014. Vol. 130, N 21. P. 1847–1858.
48. Oktay V., Baydar O., Sinan Ü.Y. et al. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014. Vol. 42, N 5. P. 419–425.



# Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс

О.М. Драпкина,  
Р.Н. Шепель

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России



Современная медицина характеризуется внедрением новых методов диагностики, оценки риска возникновения и прогрессирования различных заболеваний, а также их профилактики и лечения. Особое внимание уделяется предикативной и персонализированной медицине, которая позволяет оптимизировать диагностику и лечение к конкретному человеку. Один из новых биомаркеров, позволяющих оценивать общее состояние организма, прогнозировать возникновение некоторых заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых) и их исходов – длина теломер хромосом

различных клеток организма. Воздействие на длину теломер, возможно, позволит найти новый путь терапии многих заболеваний. Для этого необходимы тщательно продуманные клинические исследования, в том числе такие, в которых прослеживается влияние различных факторов (внутренних и внешних) на длину теломерных участков хромосом.

В данной статье оценивается взаимосвязь между хроническим психологическим стрессом, длиной теломер и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:**  
теломеры, старение, биомаркер, хронический психологический стресс, сердечно-сосудистая система

## Telomere length and cardiovascular diseases: focus on chronic psychological stress

O.M. Drapkina, R.N. Shepel

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Modern medicine is characterized by the introduction of new methods of diagnosis, risk assessment and progression of various diseases and their prevention and treatment. Particular attention is paid to the predicative and personalized medicine, which allows to optimize the diagnosis and treatment to the individual. One of the new biomarkers that allow to assess the overall condition of the body, to predict the occurrence of certain diseases (including cardiovascular diseases) and their outcomes

is the telomere length of chromosomes of different cells. Effects on telomere length may allow a new way of therapy for many diseases. For this purpose it is necessary to conduct clinical trials, including studies the influence of various factors (internal and external) for the length of telomeric chromosomal regions.

In this article assessed relationship between chronic psychological stress, telomere length and risk of cardiovascular diseases.

**Keywords:**  
telomere, aging, biomarker, chronic psychological stress, cardiovascular system

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения в настоящее время остаются основными причинами смерти и ранней инвалидизации взрослого населения в России [1, 2]. По данным ВОЗ, Российская Федерация занимает первое место по сердечно-сосудистой смертности среди европейских стран, значительно опережая другие экономически развитые страны [3, 4]. Одна из основных причин столь высокой распространенности ССЗ – несвоевременное выявление и коррекция факторов риска [1, 4]. Вместе с тем по данным ВОЗ, к 2020 г. психосоциальные расстройства займут по распространенности второе место после ССЗ. Изучение взаимосвязи психосоциальных, тревожно-депрессивных расстройств и ССЗ связано с их широкой распространенностью, социальной значимостью, влиянием на трудоспособность и определяется результатами клинических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований, свидетельствующих об общности их некоторых патогенетических механизмов. У пациентов с психосоциальными расстройствами чаще развиваются ССЗ и неотложные кардиологические состоя-

ния. Психоземotionalный стресс утяжеляет течение ССЗ (рис. 1), является неблагоприятным прогностическим фактором поражения «органов-мишеней» и независимым фактором риска смерти при АГ, остром коронарном синдроме, нарушениях сердечного ритма [5, 6].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что психологические факторы оказывают воздействие на возникновение, течение и прогноз ССЗ. Среди наиболее значимых психологических факторов, влияющих на состояние здоровья пациентов с сердечной патологией, рассматриваются депрессия, тревога, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, социальная изоляция и типы личности А, Д.

Психологические факторы риска (ФР) можно условно разделить на 3 группы в зависимости от продолжительности воздействия:

- острое воздействие (острый стресс, вспышки ярости);
- эпизодическое воздействия, продолжительностью от нескольких недель до 2 лет (эпизоды депрессии, тревожность, социальная изоляция);

■ хронические факторы (хронический психологический стресс, низкие социальный статус и уровень образования, а также устойчивые личностные характеристики (враждебность, тип личности Д, поведенческий тип А).

Благодаря многочисленным современным высокотехнологическим исследованиям, понимание механизмов воздействия психологических факторов стало шире, но, к сожалению, не всеобъемлющим. Особое внимание в последнее время уделяется молекулярно-генетическим механизмам развития ССЗ. В частности, большое внимание приковано к теломерам – их структуре, свойствам и роли в организме человека.

В данной статье рассматривается хронический психологический стресс (ХПС), как ФР ССЗ, а также возможность молекулярно-генетического патогенетического пути влияния ХПС на частоту, тяжесть и прогноз ССЗ посредством влияния на длину теломер.

## ПОНЯТИЕ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЯХ ТЕЛОМЕР

Впервые теломеры были обозначены как особые структуры на концах хромосом в 1930-х гг. американским генетиком г. Мёллером (Hermann Joseph Muller), работавшим в то время в СССР, и советским генетиком Ф. Добжанским, работавшим тогда в США (рис. 2) [8].

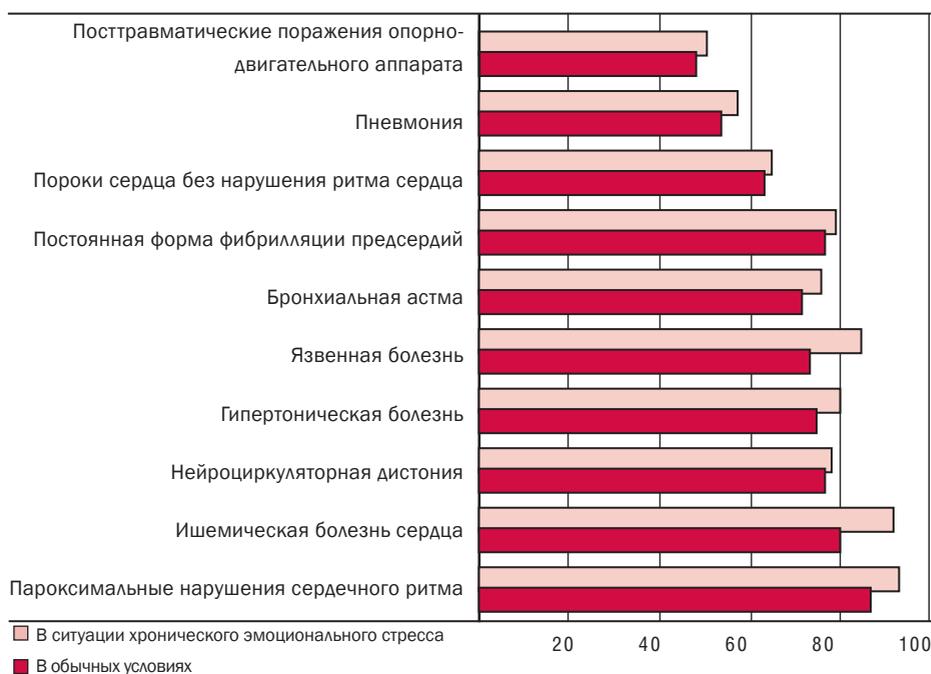
Во многих современных учебных пособиях теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Однако это определение неполное. В состав теломер входят также многие белки, специфически связывающиеся с теломерными ДНК – повторами. Таким образом, теломеры (так же, как и другие хромосомы эукариот) построены из дезоксирибонуклеотидов (ДНП), т.е. комплексов ДНК с белками [9].

Теломеры человека содержат от 2 до 20 тыс. пар оснований и состоят из повторяющихся последовательностей TTAGGG. Для сравнения укажем, что теломеры инфузории реснитчатой имеют 0,35 тыс. пар оснований, дикой свиньи – до 18 тыс. пар оснований, овцы домашней – до 25 тыс. пар оснований, мыши аборигенной – 5–25 тыс. пар оснований.

Что касается последовательности нуклеотидов у различных видов эукариот, то тут также прослеживается определенная зависимость от вида. Теломерные повторы – весьма консервативные последовательности: повторы всех позвоночных состоят из 6 нуклеотидов TTAGGG, повторы всех насекомых – TTAGG, повторы большинства растений – TTTAGGG. Как было сказано выше, теломерная ДНК человека состоит из TTAGGG-блоков. Анализируя данные рис. 3, следует отметить, что последовательность нуклеотидов в теломерной ДНК у простейших отличается от таковой у человека всего лишь одним нуклеотидом в повторе. Более того, из TTAGGG-блоков построены теломерные ДНК всех млекопитающих, амфибий, рептилий, рыб и птиц. Подобная универсальность ДНК-повторов прослеживается и у растений (TTTAGGG). Объясняется данная закономерность тем, что в теломерной ДНК не закодировано никаких белков (она не содержит генов) – у всех организмов теломеры выполняют универсальные функции, речь о которых пойдет ниже.

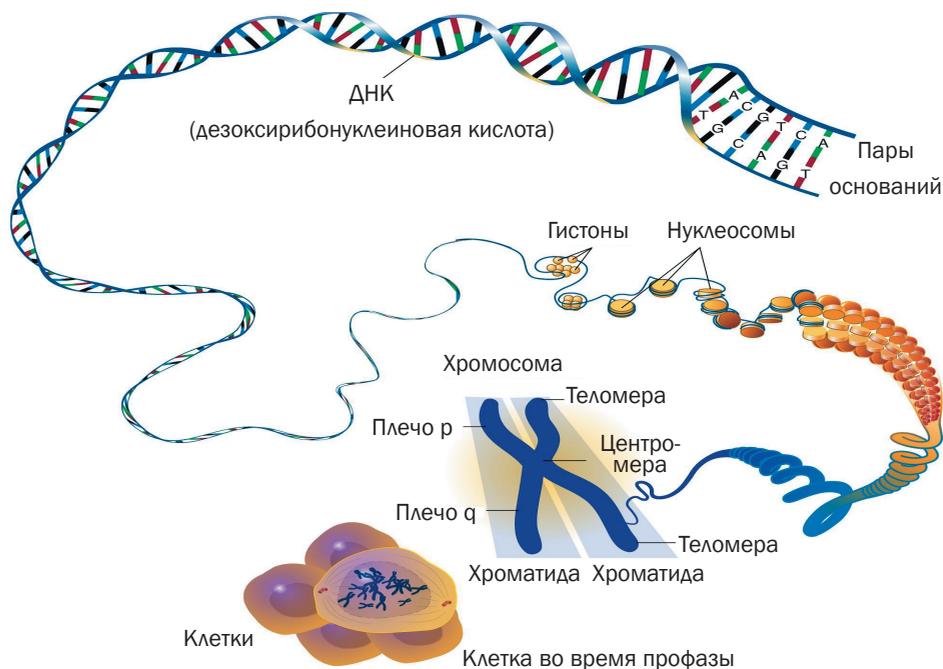
Теломеры заканчиваются односторонним нависающим 3'-концом, завернутым в структуру, называемую Т-петлей, которая не позволяет концам хромосом соединяться друг с другом; при этом односторонний конец теломеры проникает в прилегающий к Т-петле двунитевый участок, образуя D-петлю (displacement loop), закрепляющую Т-петлю (рис. 4).

В состав теломер входят также теломер-связанные белки, названные шелтерин-комплексом [11]: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1) – негативный регулятор длины теломер, не допускающий теломеразу к тело-



**Рис. 1.** Расположение некоторых заболеваний в психосоматическом континууме. По горизонтальной оси – частота клинически выраженных нарушений психической адаптации, % [7].

**Рис. 2.** Структурная организация хромосомы



мере; TRF2 (Telomere repeat binding factor 2) – поддерживает целостность теломер, защищая их от слияния друг с другом; TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2) – препятствует присоединению теломеразы к теломере; RAP1 (Rif-associated protein 1) – с С-концом этого белка связывается белок (белки) Rif1 и Rif2 (Relaxing insulin-like factors), препятствующие работе теломеразы, он удерживает Т-петлю, образуя поперечные шивки с теломерной ДНК; POT1 (Protection of telomeres 1) – защищает G-богатую нависающую нить ДНК, располагаясь в олигонуклеотид/олигосахаридном связующем сгибе в теломерах, препятствует слиянию теломер «конец-в-конец»; TRP1 (Telomere protected protein 1) – образуя гетеродимер с POT1, присоединяется к односторонней теломерной ДНК, защищая ее от повреждений.

Таким образом, среди основных функций теломер, можно выделить следующие [12]:

1. Механические: теломеры участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу. Это важно для правильной ориентации хромосом в ядре, и данное обстоятельство особенно проявляется в мейозе. На зиготенной стадии профазы мейоза происходят направленные перемещения концов хромосом на поверхности ядерной мембраны – так, что концы гомологичных хромосом смыкаются, и с них начинается спаривание (конъюгация) этих хромосом строго однородными участками.

2. Стабилизационные:

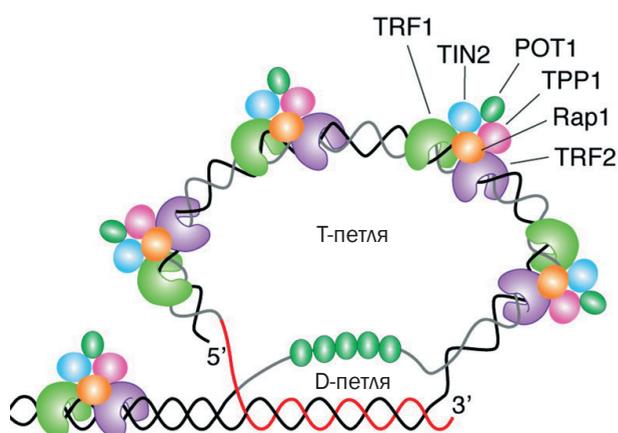
- а) если в клетке нет теломеразы (или ALT), то наличие теломер предохраняет от недорепликации генетически значимые отделы ДНК;
- б) если же в клетке есть теломеразная активность, то появляется еще одна возможность – стабилизация концов разорванных хромосом. Так, при случайном разрыве хромосомы образуются фрагменты, на одном или на обоих концах которых нет теломерных повторов. В отсутствие теломеразы эти фрагменты претерпевают слияния и деградацию, что блокирует клеточный цикл и ведет клетку к гибели. В присутствии же теломеразы к местам разрыва присоединяется теломерная ДНК. Это стабилизирует хромосомные фрагменты и позволяет им функционировать.

3. Влияние на экспрессию генов: активность генов, расположенных рядом с теломерами, снижена (репрессирована). Такой эффект часто обозначается как транскрипционное молчание или сайленсинг. При значительном же укорочении теломер эффект положения пропадает и при-теломерные гены активируются.

4. «Счетная» функция: теломерные отделы ДНК выступают в качестве часового устройства (репликометра), которое отсчитывает количество делений клетки после исчезновения теломеразной активности. Причем гораздо

Tetrahymena (Тетрахимена) TTGGGG	Xenopus laevis (Шпорцевая лягушка) TTAGG	Bombyx mori (Тутовый шелкопряд) TTAGG
Caenorhabditis elegans (Нематода, круглый червь) TTAGGG	Arabidopsis thaliana (Резуховидка Таля) TTTAGGG	Homo sapiens (Человек разумный) TTAGGG

**Рис. 3.** ДНК-последовательности теломер у различных видов эукариот



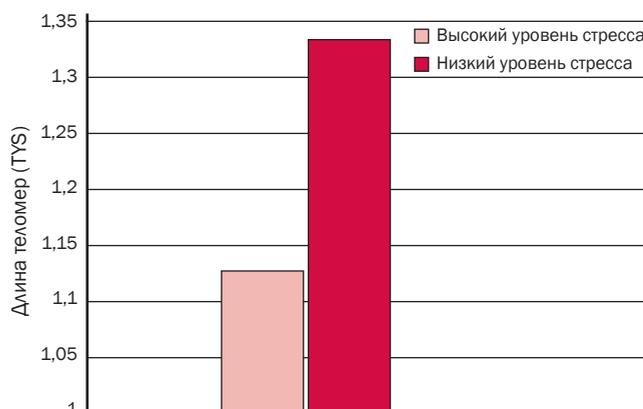
**Рис. 4.** Структурная организация теломер [10]

важнее для клетки не то, сколько делений уже прошло, а то, сколько еще осталось до критического укорочения теломеры. Поэтому можно сказать, что теломеры – это «устройство», определяющее количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы. Достигая же критически короткой длины, теломеры теряют возможность выполнять все (или многие) из вышеперечисленных функций. Нарушается клеточный цикл и в конечном счете клетка погибает.

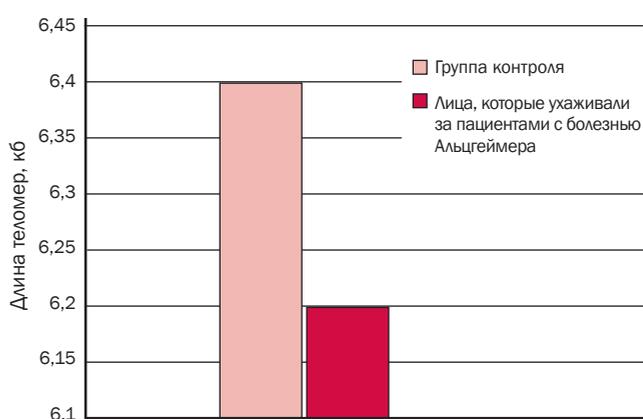
## ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТРЕСС

Впервые о влиянии хронического психологического стресса на длину теломер сообщила группа ученых во главе с Elissa S. Epel в 2004 г. [13]. В исследование были включены 58 здоровых женщин, которые жили вместе со своими детьми. У 19 из них были здоровые дети, а у 39 – с различными хроническими заболеваниями. Длительный уход за больным ребенком рассматривался как фактор хронического стресса для матери. Возраст женщин обеих групп составил 20–50 лет ( $38 \pm 6,5$  лет). Результаты исследования длины теломер у участниц исследования показали, что у матерей, которые имели больных детей (группа высокого стресса), были более короткие теломеры, в сравнении с матерями здоровых детей (группа низкого стресса) (рис. 5). Несмотря на то, что данное исследование проводилось на небольшой выборке, очевидно влияние хронического стресса на скорость укорочения теломер.

Подобные результаты были получены в исследовании Damjanovic и соавт. [14]. В данном случае, в качестве фактора хронического стресса выступал уход за пациентами с болезнью Альцгеймера. Из участников, работа которых была связана с уходом за пациентами с болезнью Альцгеймера, было сформировано 2 группы: 1-я группа ( $n=41$ , продолжительность работы  $5,2 \pm 0,5$  года) и группа контроля ( $n=41$ ). Средний возраст участников каждой группы составил 64–66 лет ( $65 \pm 1$  год); в каждой группе было 11 мужчин и 30 женщин.



**Рис. 5.** Влияние хронического стресса на длину теломер у женщин [13]



**Рис. 6.** Влияние хронического стресса (фактор стресса – уход за больными с болезнью Альцгеймера) на длину теломер [14]

Оказалось, что длина теломер в 1-й группе была ниже, чем длина теломер в группе контроля –  $6,4 \pm 0,1$  кб и  $6,4 \pm 0,1$  кб соответственно ( $p=0,05$ ) (рис. 6).

Оптимизм и пессимизм – это личностные аттитюды, диспозиции или мнения, настроения, отражающие положительное или отрицательное ожидание относительно конкретных событий будущего в целом. Они оказывают влияние на успешность человека и его деятельность и определяют способность противостоять стрессовым ситуациям. O'Donovan и соавт. провели исследование, целью которого было определить связь между личностными характеристиками (оптимизм/пессимизм), хроническим психологическим стрессом и длиной теломер [15]. С этой целью в исследование были включены 36 здоровых женщин в возрасте от 50 до 80 лет. Из них 23 женщины ухаживали за родственниками с деменцией (фактор хронического психологического стресса). Всем участникам исследования было предложено пройти тест жизненных ориентаций LOT-R (Life Orientations Test – Revised). Опросник LOT-R состоит из 10 пунктов, 3 из которых измеряют обобщенные позитивные ожидания относительно будущего («В неопределенных ситуациях я обычно надеюсь на лучшее»), 3 – негативные (например,

«Я редко рассчитываю на то, что со мной произойдет нечто хорошее») и 4 являются дистракторами.

Оказалось, что «пессимисты» имели меньшую длину теломер, в сравнении с «оптимистами». Кроме того существовала обратная корреляция между длиной теломер и степенью выраженности пессимизма (согласно тесту жизненных ориентаций LOT-R). В то же время, четкой корреляционной связи между оптимизмом и длиной теломер не удалось установить (рис. 7).

Общеизвестно, что такие гормоны как кортизол, адреналин, норадреналин и дофамин, высвобождаются в плазме во время активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой цепи, симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников. Данные механизмы служат для регуляции физиологического ответа организма на стресс. Уровень этих гормонов в моче часто используется в качестве определения степени ответа организма на стрессовый фактор (рис. 8). Клиническое исследование, которое демонстрирует связь между длиной теломер, хроническим психологическим стрессом и уровнем гормонов стресса в моче, было проведено группой ученых во главе с Christine G. Parks [16]. В исследование были включены 647 женщин в возрасте от 35 до 74 лет, которые имели сестру, больную раком молочной железы (фактор хронического стресса). Отчетливое влияние стресса на длину теломер было отмечено у женщин старше 55 лет и у тех лиц, чей уровень катехоламинов в моче был выше среднего показателя. Авторы исследования утверждают, что влияние хронического психологического стресса на длину теломер может варьировать в зависимости от степени нейроэндокринного ответа на стресс.

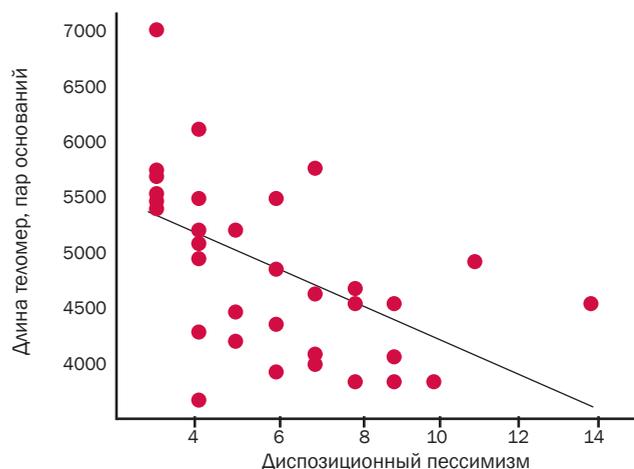


Рис. 7. Взаимосвязь диспозиционного пессимизма и длины теломер ( $r = -0,55, p = 0,001$ ) [15]

Также, нельзя не упомянуть исследование, в котором отчетливо прослеживается влияние хронического психологического стресса на молекулярно-генетическом уровне в организме человека. Janice Humphreys и соавт. исследовали длину теломер у женщин ( $n=61$ ), которые подверглись сексуальному насилию. При сравнении с группой контроля ( $n=41$ ) оказалось, что женщины из группы исследования имеют более короткие теломеры. Это в очередной раз доказывает влияние хронического психологического стресса на скорость старения клеток и организма в целом [17].

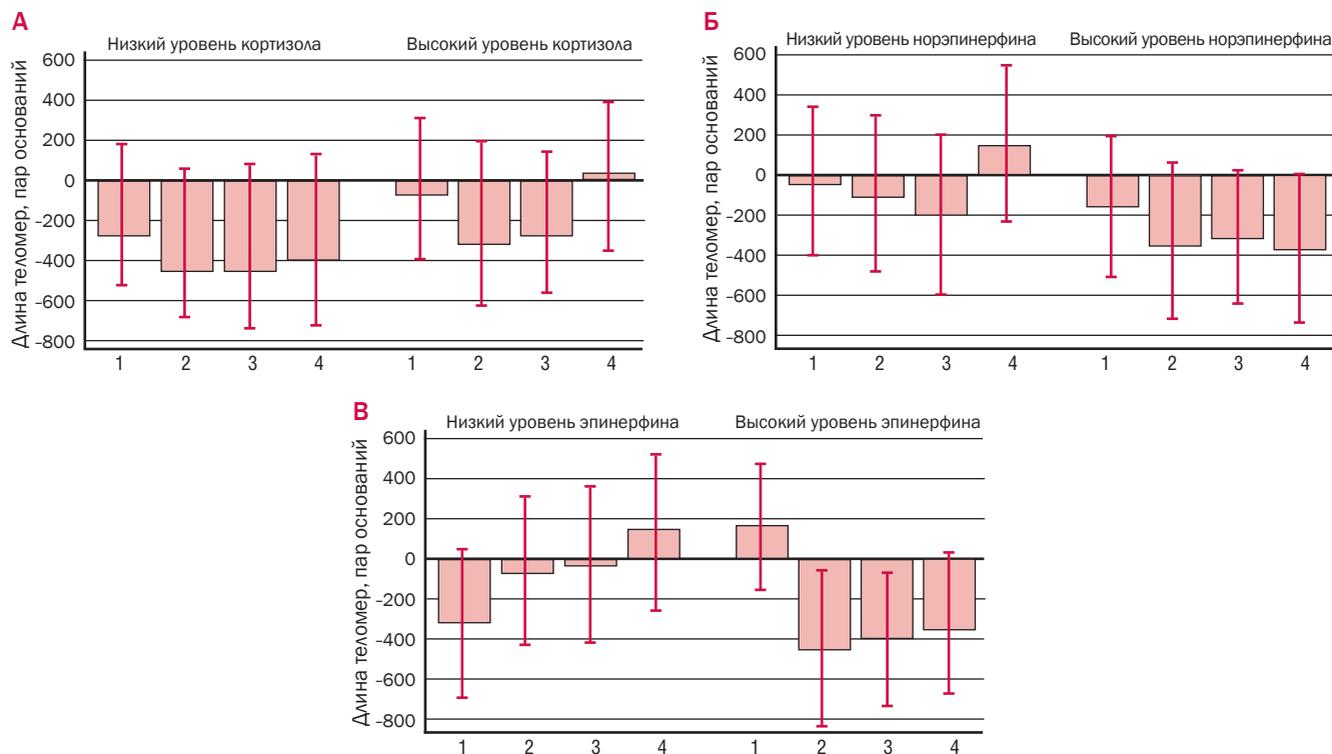


Рис. 8. Взаимосвязь между длиной теломер, уровнем катехоламинов (А – кортизол, Б – норэпинефрина, В – эпинефрина) в моче и степенью хронического психологического стресса 1 – низкий уровень стресса, 2 – средний уровень стресса, 3 – высокий уровень стресса, 4 – очень высокий уровень стресса [16].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная медицина позволяет оптимизировать диагностику и лечение конкретного пациента, так как в ее основе лежат генетические исследования. Длина теломер - один из новых маркеров позволяющих прогнозировать возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов, что крайне важно, так как риск смертности от ССЗ в нашей стране очень высок.

Теломерное исследование также важно для ранней и своевременной диагностики некоторых наследственно обусловленных заболеваний (врожденный дискератоз, теломеропатии и синдромы преждевременного старения - синдром Вернера, синдром Блума, атаксия -

телеангиоэктазия), а также целого спектра возраст-зависимых заболеваний (в том числе и ССЗ).

Таким образом, длина теломер выступает в качестве оптимального биомаркера, который определяет эффективное врачебное вмешательство. Приведенные выше исследования показывают, что существует связь между хроническим психологическим стрессом и длиной теломер. Хронический психологический стресс утяжеляет протекание ССЗ, а возможный патогенетический механизм реализации хронического психологического стресса, возможно, обусловлен влиянием на теломеры. Более детальное изучение этого вопроса позволит открыть новые горизонты в медицине, которые могут кардинально изменить всю нашу жизнь.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Драпкина Оксана Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва  
E-mail: drapkina@bk.ru

**Шепель Руслан Николаевич** - аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
E-mail: r.n.shepel@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

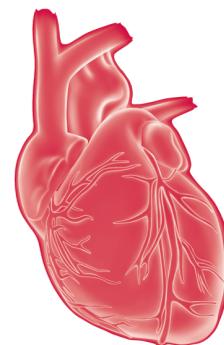
1. Yusuf S., Hawken S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEAT Study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937-952.
2. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience // *Zdrav. Var.* 2003. Vol. 43. P. 191-196.
3. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2006. Статистические материалы. М., 2007. 179 с.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других инфекционных заболеваний для здоровья населения России // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2002. № 2. С. 3-7.
5. Кухарчук В.В. Этиология и патогенез атеросклероза // *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца* / Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М., 2007. С. 21-29.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемиология и профилактика сердечно - сосудистых заболеваний в России // *Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы* : сб. тр. к 80-летию акад. Е.И. Чазова. М., 2009. С. 174-183.
7. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии // *Materia Medica*. 1996. № 1(9). С. 29-56.
8. Müller H. Further studies on the nature and causes of gene mutations // *Proc. Sixth Int. Congr. Genet.* 1932. Vol. 1. P. 213-255.
9. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 4. С. 60-67.
10. Neumann A., Reddel R. Telomere maintenance and cancer - look, no telomerase // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2, N 11. P. 879-884.
11. De Lange T. Telomere-related genome instability in cancer // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005. Vol. 70. P. 197-204.
12. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни // *Артериал. гипертензия*. 2013. Т. 19, № 4. С. 290-298.
13. Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J., Dhabhar F.S. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress // *PNAS*. 2004. Vol. 101, N 49. P. 17312-17315.
14. Damjanovic A.K., Yang Y., Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 4249-4254.
15. O'Donovan A., Lin J., Dhabhar F.S., Wolkowitz O. et al. Pessimism correlates with leukocyte telomere shortness and elevated interleukin-6 in post-menopausal women // *Brain Behav. Immun.* 2009. Vol. 23, N 4. P. 446-449.
16. Parks C.G., Miller D.B., McCanlies E.C., Cawthon R.M. et al. Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18, N 2. P. 551-560.
17. Humphreys J., Epel E.S., Cooper B.A., Lin J. et al. Telomere shortening in formerly abused and never abused women // *Biol. Res. Nurs.* 2012. Vol. 14. P. 115-123.





## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

# Клинический случай разрыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы



О.Н. Корнеева,  
О.М. Драпкина,  
В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Аневризма синуса Вальсальвы (АСВ) представляет собой выпячивание (мешкообразной или пальцеобразной формы) аортальной стенки синуса, чаще всего сопровождающееся ее прорывом в подлежащие отделы сердца. Клинически до прорыва АСВ ничем себя не проявляет. Приводится описание случая разрыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы с развитием острой правожелудочковой недостаточности и дальнейшим проведением успешной хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** аневризма синуса Вальсальвы, этиология аневризмы синуса Вальсальвы, разрыв аневризмы синуса Вальсальвы, острая правожелудочковая недостаточность, хирургическое лечение

### Clinical case of ruptured noncoronary sinus of Valsalva aneurysm

*O. N. Korneeva, O. M. Drapkina,  
V. T. Ivashkin*

*I. M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Sinus of Valsalva aneurysm (SVA) is evagination (sacculated or finger-shaped) of aortic sinus wall, often accompanied by its burst in presented heart compartments. Clinically SVA does not manifest itself before the burst. Authors describes clinical case of ruptured noncoronary sinus of Valsalva aneurysm with acute right ventricular failure germination and further carrying out of successful surgical correction.

**Keywords:** sinus of Valsalva aneurysm, sinus of Valsalva aneurysm etiology, rupture of sinus of Valsalva aneurysm, acute right ventricular failure, surgical management

**А**невризма синуса Вальсальвы (АСВ) – редкая патология, представляющая собой выпячивание (мешкообразной или пальцеобразной формы) аортальной стенки синуса Вальсальвы. Наиболее часто АСВ является врожденной патологией, которая составляет 0,1–3,5% среди всех врожденных пороков сердца. Причинами возникновения приобретенной АСВ могут быть инфекции (инфекционный эндокардит, сифилис, туберкулез), травма, дегенеративные заболевания (атеросклероз, синдромы дисплазии соединительной ткани, кистозный некроз меди). По данным разных авторов, АСВ исходит в 69–94% случаев из правого коронарного синуса, из некоронарного синуса в 5–26%, из левого коронарного синуса в 1–5% случаев. АСВ часто осложняется разрывом с последующим прорывом в подлежащие отделы сердца. Так, аневризма, исходящая из правого коронарного синуса, обычно прорывается в правое предсердие и правый желудочек, аневризма некоронарного синуса Вальсальвы прорывается в правое предсердие и крайне редко в правый

желудочек, крайне редко возникающая аневризма левого коронарного синуса прорывается в легочную артерию, левый желудочек. До разрыва аневризмы синуса Вальсальвы в подавляющем большинстве случаев бессимптомны.

В качестве примера мы приводим клиническое наблюдение случая разрыва аневризмы синуса Вальсальвы, приведшее к развитию острой правожелудочковой недостаточности.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Больной В., 57 лет, поступил в нашу клинику 24 декабря 2003 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, увеличение живота в объеме, отеки обеих нижних конечностей до середины бедер.*

*Считает себя больным с 4 ноября 2003 г., когда, проснувшись утром, обнаружил вздутие живота, однако беспокоиться по этому поводу не стал, продолжал вести*



обычный образ жизни. Постепенно стал отмечать прогрессирующее увеличение живота в объеме, возникла одышка сначала при ходьбе, а затем и в покое, присоединились отеки обеих нижних конечностей до середины бедер.

Пациент – курильщик с 30-летним стажем курения по 10 сигарет в день. Из сопутствующих заболеваний можно отметить гипертоническую болезнь (в течение последних 20 лет беспокоит повышение АД с максимальными подъемами до 180/100 мм рт.ст., возникающими периодически на фоне эмоциональных перегрузок; регулярно гипотензивные препараты не принимал).

Объективно при поступлении обращало на себя внимание следующее: состояние средней степени тяжести, акроцианоз, набухшие шейные вены, положительный венный пульс, отеки обеих нижних конечностей до середины бедер. В легких: дыхание жесткое, в нижних отделах обоих легких незвучные влажные мелкопузырчатые хрипы, ЧДД 24 в минуту. Границы сердца расширены в обе стороны: правая граница сердца – на 1,5 см кнаружи от правого края грудины, левая – на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Над областью сердца выслушивался грубый систолодиастолический шум с максимумом во 2–4-м межреберье справа от грудины. Пульс 100 ударов в минуту, слабого наполнения, АД 175 и 80 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет выраженного асцита, границы печени из-за асцита определить не удалось. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении (рис. 1) отмечалась синусовая тахикардия (ЧСС – 104 в минуту), отклонение ЭОС вправо, признаки выраженной острой перегрузки обоих предсердий и правого желудочка.

Таким образом, клинические и ЭКГ-данные указывали на имеющуюся выраженную перегрузку правого желудочка и предсердий с развитием клиники острой правожелудочковой недостаточности. Дифференциально-диагностический поиск (см. таблицу) в данной ситуации представлял определенные трудности, так как на основании имеющихся жалоб, данных анамнеза, объективного обследования и ЭКГ точно установить причину, приведшую к быстрому появлению симптомов правожелудочковой недостаточности, не представлялось возможным. Для верификации диагноза требовалось проведение полного комплексного обследования, включающего лабораторные и инструментальные методы диагностики.

В общем анализе мочи, анализе кала, в клиническом и биохимическом анализах крови патологии не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости определялось большое количество свободной жидкости в брюшной полости.

Для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) было сделано компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки, при котором данных за ТЭЛА.

При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечались признаки атеросклероза аорты, дилатация всех камер сердца, со значительной объемной перегрузкой правого предсердия, сброс крови у основания септаль-

ной створки трикуспидального клапана в полость правого предсердия и объемное плотное образование 1,43×1,5 см у основания септальной створки трикуспидального клапана со стороны правого предсердия. Для уточнения диагноза требовалось проведение чреспищеводной ЭхоКГ (рис. 4), по результатам которой было сделано заключение о разрыве аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы со сбросом крови из аорты в полость правого предсердия. Таким образом, данные, полученные при чреспищеводной ЭхоКГ, позволили установить диагноз и выбрать дальнейшую тактику ведения пациента.

Учитывая тяжесть состояния, прогрессирующее нарастание симптомов сердечной недостаточности, пациент был переведен в НИИ грудной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для проведения срочного хирургического лечения. Проводились предоперационная подготовка и обследование больного, включавшие коронарографию, аортографию, зондирование полостей сердца (см. рис. 2 и 3), при выполнении которых диагноз разрыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы был подтвержден.

Клинический диагноз, поставленный пациенту, был сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Разрыв аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы.

Сочетанное заболевание: Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия I–II ФК. Гипертоническая болезнь II степени. Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Атеросклеротический кардиосклероз.

Осложнение основного заболевания: Недостаточность кровообращения II Б стадии, III ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Пневмосклероз. Эмфизема легких.

Больному 15 января 2004 г. была проведена операция ушивания разрыва синуса Вальсальвы в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационное течение без осложнений, на 2-е сутки исчезли отеки конечностей, асцит. В дальнейшем отмечалось гладкое течение послеоперационного периода. При выписке состояние удовлетворительное, шума в области сердца нет, признаки сердечной недостаточности отсутствуют.

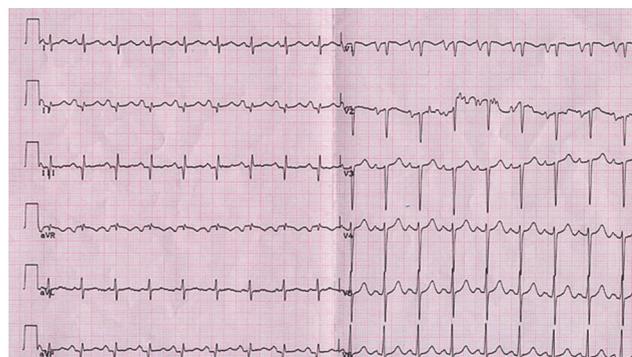
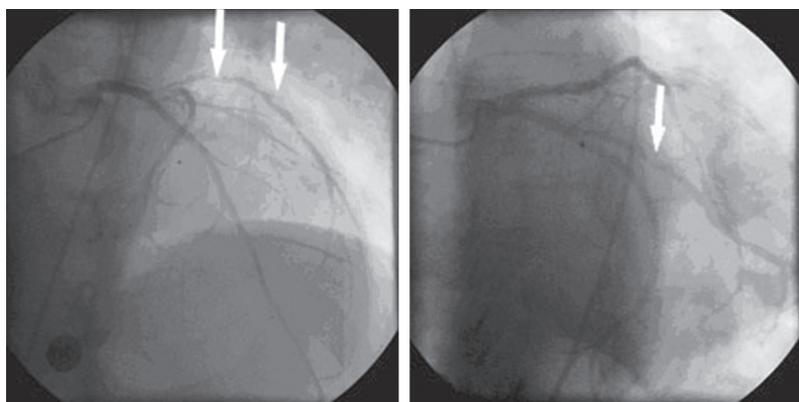
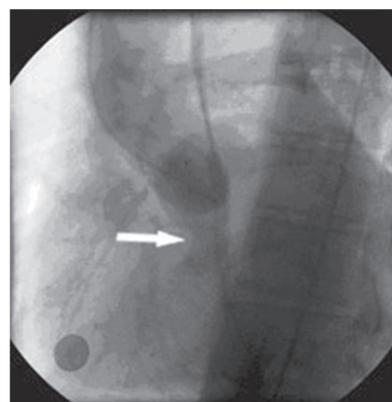


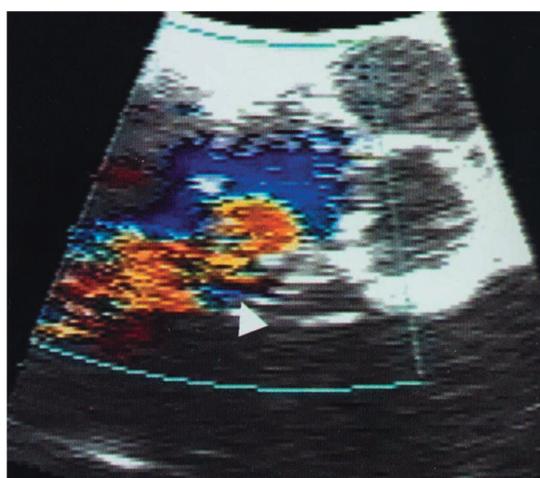
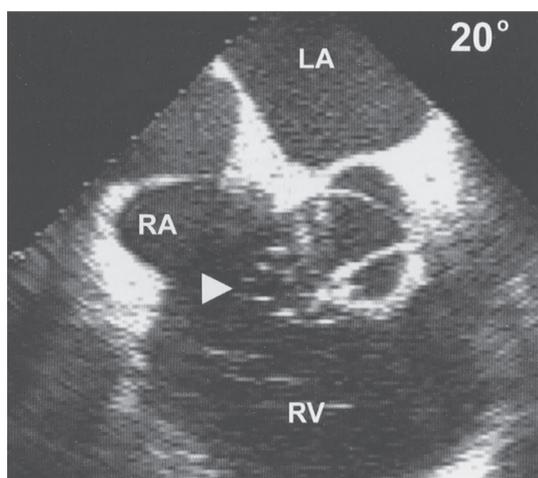
Рис. 1. ЭКГ при поступлении. Ритм синусовый, ЧСС 104 в минуту, отклонение ЭОС вправо, признаки выраженной острой перегрузки обоих предсердий и правого желудочка



**Рис. 2.** Коронарограмма. Правый тип кровоснабжения миокарда. Обнаружено двусосудистое поражение венечных артерий: артерия тупого края диффузно поражена в проксимальной и средней трети, стеноз в средней трети 85%, стеноз правой коронарной артерии в средней трети 40% (стрелками указаны стенозированные участки пораженных артерий)



**Рис. 3.** Аортограмма. Выявляется дефект некоронарной створки синуса Вальсальвы диаметром около 20 мм, сброс из аорты в полость правого предсердия (стрелкой указан сброс крови из аорты в полость правого предсердия)



**Рис. 4.** Чреспищеводная ЭхоКГ (горизонтальная короткая ось аортального клапана). В проекции некоронарной створки аортального клапана визуализируется пальцевидное выпячивание, провисающее в правое предсердие, – аневризма синуса Вальсальвы. При цветном доплеровском картировании определяется цветной поток регургитации из аорты в правое предсердие (указано стрелкой). (Источник: Sutton M.J., Maniet A. Atlas of multiplane transesophageal echocardiography // MD. 2003. Vol. 1. P. 257–258)

Дифференциальная диагностика при клинико-электрокардиографических признаках выраженной перегрузки правого желудочка и предсердий

- Тромбоэмболия легочной артерии
- Инфаркт миокарда правого желудочка; инфаркт миокарда левого желудочка, осложненный разрывом межжелудочковой перегородки
- Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, обусловленной любым заболеванием сердца
- Миксома правого предсердия
- Тромб в правом предсердии
- Острый экссудативный перикардит с развитием тампонады сердца
- Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы в правое предсердие или правый желудочек
- Травма сердца с поражением правого предсердия и правого желудочка

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как правило, АСВ без фистулы между аортой и полостью сердца протекает асимптомно. Симптоматика появляется после разрыва АСВ в подлежащие отделы сердца. В приведенном наблюдении в результате прорыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы в правое предсердие в клинической картине доминировали признаки быстронарастающей правожелудочковой недостаточности. Прогноз зависит от ранней диагностики и проведения срочного оперативного вмешательства. Неоспорима при диагностике разрыва АСВ роль эхокардиографического исследования. Внедрение в клиническую практику чреспищеводной ЭхоКГ позволяет диагностировать ранее выявляемые лишь при аутопсиях разрывы АСВ прижизненно.

В данном клиническом случае разрыва аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы продемонстрирован правильный клинический подход с использованием современных возможностей и эффективного применения метода чреспищеводной ЭхоКГ и дальнейшим проведением успешного хирургического лечения разрыва АСВ.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России:

**Корнеева Ольга Николаевна** – кандидат медицинских наук, врач отделения кардиологии Университетской клинической больницы № 2, старший научный сотрудник НИО инновационной терапии НИЦ  
E-mail: doctorok@land.ru

**Драпкина Оксана Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва  
E-mail: drapkina@bk.ru

**Ивашкин Владимир Трофимович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. и др. Сердечно-сосудистая хирургия : руководство / под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. М. : Медицина 1989. С. 351–353.
2. Виноградов В.И. Дифференциальный диагноз внутренних болезней : Справочное руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1987. С. 422–466.
3. Kucukoglu S., Ural E., Mutlu H., Ural D. et al. Ruptured aneurysm of the sinus of Valsalva into the left ventricle: a case report and review of the literature // J. Am. Soc. Echocardiogr. 1997 Oct. Vol. 10, N 8. P. 862–865.
4. Liao C.S., Chu I.T., Ho F.M. Unruptured congenital aneurysm of the sinus of Valsalva presenting with pulmonary stenosis // Cathet. Cardiovasc. Interv. 1999. Vol. 46. P. 210–213.
5. Liang C.D., Chang J.P., Kao C.L. Unruptured sinus of Valsalva aneurysm with right ventricular outflow tract obstruction associated with ventricular septal defect // Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1996. Vol. 37. Vol. 158–161.
6. Sutton M.G., Maniet A.R. Atlas of Multiplane Transesophageal Echocardiography. Lond. : Martin Dunitz etc., 2003. Vol. 1. P. 257–258.
7. Marques K.M.J., De Cock C.C., Visser C.A. Isolated unruptured aneurysm of the right sinus of Valsalva causing right ventricular outflow obstruction // Heart. 1999 Apr 1. Vol. 81, N 4. P. 447–448.
8. Masani N.D. Transoesophageal echocardiography in adult congenital heart disease // Heart. 2001 Dec. Vol. 86. P. 30ii–40ii.
9. Turgeon A.F., Dagenais F., Poirier F., Bauset R. et al. Myocardial infarction in a young woman secondary to a rupture of a noncoronary sinus of Valsalva aneurysm without coronary artery disease // Can. J. Cardiol. 2003 May. Vol. 19, N 6. P. 723–724.



# Поражение сердца при болезнях накопления

А.Я. Гудкова\*

**Л**изосомные болезни накопления (ЛБН) – группа заболеваний, характеризующихся выраженной гетерогенностью генетических и клинических признаков. ЛБН обусловлены мутациями структурных генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза. Это приводит к увеличению числа лизосом в клетках, нарушению нормального функционирования этих клеток и их гибели. ЛБН включают сфинголипидозы, гликогенозы, мукополисахаридозы и др. Заболевания такого рода классифицируют по типу вещества, которое откладывается в органах и тканях в результате процессов накопления, инфильтрации и замещения.

Развитие кардиомиопатического фенотипа по типу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), рестриктивной кардиомиопатии (РКМП), дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) при ЛБН обусловлено структурными изменениями стенки миокарда вследствие отложения в ней промежуточных продуктов метаболизма. При таких заболеваниях, как мукополисахаридозы, сфинголипидозы и гликогенозы, полиорганность поражения и ее накопительный характер, как правило, не вызывают сомнения. Наибольшие трудности для дифференциальной диагностики с идиопатическими кардиомиопатиями (КМП) представляют болезни накопления с преобладанием в клинической картине поражения сердца в сочетании со стертыми или запоздалыми проявлениями заболевания со стороны других органов и систем.

## БОЛЕЗНЬ ФАБРИ–АНДЕРСОНА

Болезнь Фабри–Андерсона (Ф–А) – врожденное нарушение метаболизма, характеризующееся дефицитом активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A), вовлеченного в метаболизм сфингогликолипидов.

Код по МКБ-10: E75.2.

### Распространенность

По некоторым данным, распространенность болезни Ф–А составляет 1:40 000. Средний возраст проявления почечной патологии – 38 лет, цереброваскулярных поражений – 43 года, кардиальных симптомов – 47 лет. Для женщин с болезнью Ф–А характерно более позднее начало.

### Клиническое течение

Дефицит фермента приводит к системному отложению сфингогликолипидов и гликопротеидов в пораженных тканях. Накопление глоботриаозилцерамида

(globotriaosylceramide – Gb-3) и галабиозилцерамида (galabiosylceramide) в лизосомах клеток обнаружено в:

- нервной ткани (мелкие миелиновые и немиелиновые волокна, ганглии задних корешков, гипоталамус, гиппокамп);
- сердечно-сосудистой системе (эндотелальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты клапанов и клетки проводящей системы сердца);
- почечной ткани (подоциты, мезангиальные клетки, эндотелий клубочков, интерстициальная ткань);
- легочной ткани (пневмониты, эпителиальные клетки);
- коже (эндотелиальные клетки, перicyты, фибробласты).

Клинические проявления у женщин возникают в более позднем возрасте, чем у мужчин, и могут варьировать от бессимптомных до тяжелых форм. Кардиальные и экстракардиальные проявления раньше возникают и быстрее прогрессируют у мужчин. Типичные и наиболее распространенные экстракардиальные проявления – нарушения, обусловленные диффузным поражением миелинизированных и немиелинизированных волокон, а также мелких нейронов:

- акропарестезии (жжение или эпизоды интенсивных болей в ладонях и ступнях). Эпизоды болей (кризы Фабри) могут длиться от нескольких дней до нескольких недель и сопровождаться лихорадкой и повышением СО<sub>2</sub>. Кризы Фабри провоцируют физическая нагрузка (ФН), стресс, перепады температуры;
- периферическая полинейропатия – гипогидроз и ангидроз, ортостатическая гипотензия, нарушение функции кишечника, вибрационной и температурной чувствительности;
- ишемические и геморрагические инсульты; транзиторная ишемическая атака (ТИА); поражение белого вещества с развитием геми- или монопарезов; атаксия; головокружения; вторичные сосудистые нарушения (например, диплопия, дизартрия, нистагм, гемиатаксия, нарушения памяти).

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Проводят определение активности  $\alpha$ -Gal-A в плазме крови, лейкоцитах, культивированных фибробластах, в сухих пятнах крови на фильтровальной бумаге, определение Gb-3 в моче, генетическое исследование.

Дифференциальную диагностику проводят с ГКМП, вызванной мутациями генов, кодирующих выработку белков саркомера, с другими сфинголипидозами, гликогенозами, а также наследственными полиорганными синдромами с КМП.

\* Кардиология : Национальное руководство / Под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 679–683.



### Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы:

- Дисфункция синусового узла (СУ) и проводящей системы сердца.
- Желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) высоких градаций.
- Наджелудочковые нарушения сердечного ритма, фибрилляции предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП).
- Артериальная гипертензия (АГ) вследствие почечной недостаточности.
- Синдром стенокардии.
- Инфаркт миокарда с участием некоронарогенных механизмов.
- Сердечная недостаточность с сохранной функцией выброса (систолическая дисфункция встречается реже).
- Внезапная сердечная смерть (ВСС).

### Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

- Электрокардиограмма (ЭКГ) – короткий интервал *P–Q* и электрофизиологические нарушения, чаще встречающиеся у молодых пациентов, вольтажные критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), депрессия сегмента *ST*, инверсия зубца *T*, различные блокады и аритмии.
- Эхокардиография (ЭхоКГ) – концентрическая ГЛЖ с диастолической дисфункцией (ДД) (чаще встречается у мужчин) и в 5% случаев – асимметричная ГЛЖ [гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП)]. Асимметричная гипертрофия может сочетаться с обструкцией выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Наличие митральной и аортальной регургитации, иногда выраженной.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) – феномен позднего контрастного усиления в среднем слое заднебазальных сегментов.
- Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) рекомендуют для оценки тяжести нарушений ритма в начале исследования и в период проведения ферментозаместительной терапии.

При болезни Ф–А гипертрофия миокарда характеризуется:

- отсутствием дезорганизации миофибрилл;
- наличием лизосомальных включений в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов, фибробластах клапанов;
- различной степенью фиброза, зависящей от стадии заболевания.

Кардиомиопатический фенотип по типу РКМП при болезни Ф–А встречается редко, в основном в терминальных стадиях заболевания, которые связаны с выраженным фиброзом. Изменения клапанов обнаруживают, как правило, в левых отделах сердца, что, вероятно, связано с более высокой гемодинамической нагрузкой. Расширение корня аорты может способствовать клапанной регургитации. Смерть наступает от прогрессирования почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

### Лечение

- Ферментозаместительная терапия – реплагал\*, фабразим\*.
- Симптоматическая терапия: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны, блокаторы кальциевых каналов (БКК), (β-адреноблокаторы, дезагреганты, антикоагулянты).
- При наличии жизнеопасных желудочковых аритмий и прогрессирующих атриовентрикулярной и синоатриальной блокад показаны имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) для профилактики ВСС.

### Прогноз

При невозможности проведения ферментозаместительной терапии прогноз неблагоприятный.

## БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

Болезнь Гоше описана Ф. Гоше в 1882 г., представляет собой форму ЛБН, развивающуюся вследствие врожденного дефицита лизосомальной гидролазы глюкозилцерамидазы. Характеризуется накоплением цереброзидов в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Недостаточная активность этого фермента вследствие мутации гена, контролирующего его синтез, приводит к накоплению глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов (клетки Гоше).

Код по МКБ-10: E75.2.

### Распространенность

Распространенность взрослой формы болезни среди евреев-ашкенази составляет 1:450-1000. Встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. Средний возраст больных на момент диагностики заболевания – 30–40 лет.

### Клинико-генетические сопоставления

Выделяют три типа болезни Гоше.

- Тип I – ненейропатический, признаки поражения нервной системы отсутствуют. Наиболее распространенная форма заболевания (1 случай на 40 000–60 000 общей популяции), диагностируют у детей и взрослых.
- Тип II – острый или подострый нейропатический (менее 1 случая на 100 000 населения), характеризуется тяжелым поражением головного мозга у детей. Прогноз крайне неблагоприятный, пациенты редко доживают до 2-летнего возраста.
- Тип III – хронический нейропатический (менее 1 случая на 100 000 населения), объединяет более разнородную группу больных, у которых признаки поражения нервной системы могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте. При данном типе болезни больные доживают до зрелого возраста.



**Клиническое течение**

Характерна выраженная гетерогенность клинических проявлений. Возможны субклиническое и тяжелое прогрессирующее течение с висцеромегалией – увеличением печени, селезенки. Безболезненная спленомегалия – самый ранний симптом, объем печени может увеличиваться в 2–5 раз и более. Характерны развитие глубокой анемии, тромбоцитопении, жизненно опасных осложнений (кровотечения, инфаркты селезенки), а также явления остеопении и разрушение костей. Часто поражаются дистальные части трубчатых костей, 75% больных имеют остеопороз, характерна повышенная ломкость костей. Заболевание осложняется развитием костных кризов, которые могут сопровождаться интенсивной болью. Последние сопровождаются лихорадкой и местными островоспалительными явлениями, напоминающими картину остеомиелита.

**Диагностика и дифференциальная диагностика**

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины, биохимического анализа активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови и активности хитотриозидазы в сыворотке крови, анализа биоптатов, а также молекулярно-генетического исследования.

Дифференциальную диагностику проводят с другими сфинголипидозами, гликогенозами, наследственными болезнями обмена, а также с талассемией, гемофилией, остеомиелитом, костным туберкулезом, заболеваниями крови.

**Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы**

Кардиальный фенотип представлен РКМП, констриктивным перикардитом, поражением клапанного аппарата сердца, легочной гипертензией (ЛГ). КМП характеризуется симптомами ЛГ и бивентрикулярной (преимущественно правожелудочковой) сердечной недостаточностью (СН). Характерно наличие артериальной гипотензии. Перикардит может развиваться в результате осложнений геморрагического синдрома на фоне застойной СН. Организация выпота с фиброзированием и кальцификацией способствует развитию констриктивного перикардита.

**Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы**

- ЭКГ – гипертрофия обоих желудочков, больше правого, дилатация левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), нарушение процесса реполяризации, суправентрикулярные и ЖНРС.
- Рентгенография – иногда признаки констриктивного перикардита, застоя в малом круге кровообращения.
- ЭхоКГ – увеличение обоих предсердий, неравномерность контуров полости левого желудочка (ЛЖ), дилатация ЛП и ПП, нарушение диастолической функции, структурные изменения митрального и аортального клапанов с формированием стеноза и/или недостаточности, признаки ЛГ, явления выпотного или констриктивного перикардита.

- Зондирование полостей сердца – повышение КДД в ЛЖ, высокое легочное давление, снижение ФВ.
- Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) – клетки Гоше.

**Лечение**

Ферментозаместительная терапия – имиглюцераза (церезим) – фермент, полученный с помощью генно-инженерных технологий.

- Симптоматическое лечение застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН), выпотного перикардита.
- Хирургическое лечение констриктивного перикардита.
- Протезирование клапанов.

**Прогноз**

Без специфической терапии болезнь Гоше имеет прогрессирующее течение, приводит к полиорганной недостаточности и смерти пациентов в молодом возрасте.

**БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ**

Генетически обусловленное (ген картирован на хромосоме 17q23) аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее преимущественно мышечную ткань и характеризующееся отсутствием лизосомальной кислой альфа-1,4-глюкозидазы, приводящей к нарастающему накоплению гликогена в лизосомах и необратимым изменениям в клетках скелетной, сердечной и гладкой мускулатуры.

Код по МКБ-10: E74.0.

**Распространенность**

Зависит от этнической принадлежности, региона проживания и варьирует в пределах 1:14 000–300 000.

**Клиническое течение**

На ранних стадиях заболевания в мышечных клетках увеличиваются число и размер лизосом, наполненных гликогеном. Затем появляется клиническая симптоматика умеренной миопатии и мышечной дисфункции. На поздних стадиях происходит разрушение лизосом, перегруженных гликогеном, гликоген попадает в цитоплазму кардиомиоцита, мышечных клеток, развивается тяжелая миопатия, КМП.

Различают три формы болезни Помпе – младенческую, юношескую и взрослую.

- Младенческая форма характеризуется прогрессирующим (в возрасте 6–12 мес) снижением мышечного тонуса, нарушением сосания, затруднением дыхания, двигательным возбуждением, макроглоссией, снижением или полным отсутствием аппетита, задержкой роста, гепатомегалией. Поражение легких представлено частыми бронхитами, гипостатическими пневмониями, ателектазом легких, прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН). Для заболевания характерно наличие гипо- и арефлексии,



спастических параличей. Поражение сердца представлено ремоделированием по кардиомиопатическому фенотипу (чаще ГКМП), прогрессированием СН. В случае отказа от патогенетической терапии в течение 1 года жизни ребенка прогноз неблагоприятный.

- Ювенильная форма дебютирует в раннем и старшем детском возрасте – 3–10 лет. Клинические проявления характеризуются прогрессирующей мышечной дистрофией и увеличением внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия, КМП, чаще гипертрофическая). Смерть наступает на втором десятилетии жизни от рефрактерной к проводимой терапии сердечно-легочной недостаточности.
- У взрослых заболевание манифестирует на 2–3-м десятилетии жизни и протекает относительно доброкачественно, однако, как и у младенцев, в патологический процесс вовлекаются дыхательная система (ДН, частые респираторные заболевания, нарушение структуры и функции диафрагмальной мышцы), мышечная система (слабость мышц плечевого и тазового пояса, мышечная боль, частые падения); наблюдаются повышенная утомляемость жевательных мышц, нарушения глотания, сколиоз, крыловидные лопатки и др. При этой форме болезни происходит медленное прогрессирование и сердце поражается относительно редко.

#### Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностику проводят с учетом семейного анамнеза, данных биопсии скелетных мышц, активности фермента в образцах тканей и результатах генетического исследования. Важно исследование уровня КФК, повышение которого свидетельствует о массивном разрушении мышечной ткани. Концентрация КФК в период новорожденности может достигать 2000 МЕ/л. Активный миолиз может сопровождаться повышением уровня сывороточных ферментов, среди которых ЛДГ, АЛТ, АСТ. Диагноз основан на результатах биохимического исследования (повышенное в несколько раз содержание гликогена при норме 1,0–1,5 г%), ферментного анализа (отсутствие или чрезвычайно низкое содержание кислой мальтозы) и данных ультраструктурного исследования биоптатов (перегрузка гликогеном лизосом и цитоплазмы).

Сниженное содержание кислой мальтозы определяют, кроме того, в биоптатах печени и лейкоцитах, а также в фибробластах из культуры клеток кожи.

Дифференциальную диагностику проводят с другими болезнями накопления гликогена, мукополисахаридозами, сфинголипидозами, наследственными полиорганными синдромами с КМП.

#### Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

Характерны кардиомегалия, тень сердца шаровидной формы, бивентрикулярная застойная СН, ЛГ. Кардиальный фенотип может имитировать необструктивную и obstructивную формы ГКМП.

#### Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

- Рентгенография – увеличение размеров сердца, признаки застойной ХСН.
- ЭКГ – укорочение интервала P–Q, синдром WPW, АВ-блокады различной степени, увеличение амплитуды и продолжительности комплекса QRS, элевация сегмента ST, инверсия зубца T, ГЛЖ и гипертрофия правого желудочка (ГПЖ).
- ЭхоКГ – увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, уменьшение размера полостей ЛЖ и ПЖ, структурные изменения в клапанах. При болезни Помпе гипертрофия миокарда может носить концентрический симметричный характер или асимметричный с преимущественной гипертрофией МЖП.
- МРТ – участки неомогенной плотности миокарда.
- ЭМБ, биопсия скелетных мышц, ультраструктурное исследование – перегрузка гликогеном лизосом и цитоплазмы.
- Аутопсийное исследование миокарда – фиброэластоз эндокарда и значительное увеличение массы сердца.

При болезни Помпе повышена экспрессия предсердного натрийуретического пептида, и этот показатель коррелирует с тяжестью гипертрофии миокарда.

#### Лечение

- Ферментозаместительная терапия – миозим. Эффективность препарата зависит от стадии патологического процесса и индивидуальных особенностей организма.
- Симптоматическая терапия ДН, СН.

#### Прогноз

В целом определяется возрастом появления первых симптомов заболевания; при отсутствии этиопатогенетической терапии неблагоприятен.

## СИНДРОМ ГУРЛЕРА

Аутосомно-рецессивное заболевание, относится к мукополисахаридозам и обусловлено дефицитом лизосомального фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы, в результате чего в органах и тканях откладываются мукополисахариды.

Код по МКБ-10: E76.0.

#### Распространенность

Частота синдрома Гурлера варьирует в пределах 1:20 000–100 000.

#### Клиническое течение

Внешний вид больного весьма своеобразен: голова относительно увеличена, имеет долихоцефальную форму, выражены лобные бугры, шея почти отсутствует. Характерные внешние признаки имеются у ребенка уже при рождении или появляются в первые месяцы жизни. Характерные проявления синдрома Гурлера – низкорослость, отставание в психомоторном развитии, грубые





черты лица, макроглоссия, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, гепатомегалия, спленомегалия. Рано выявляется умственная отсталость, которая неуклонно прогрессирует с возрастом. Больные склонны к инфекциям ЛОР-органов, у них шумное дыхание, одышка, возможны остановки дыхания во сне.

#### Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностически значимо резкое повышение дерматан- и гепарансульфатов, а также хондроитин-6-сульфата и хондроитин-4-сульфата в моче; в культуре фибробластов кожи можно обнаружить избыток дерматансульфата. Пренатальная диагностика осуществляется методом ферментного анализа в культуре клеток амниотической жидкости, получаемой с помощью трансабдоминального амниоцентеза.

Дифференциальную диагностику проводят с мукополисахаридозами других типов, сфинголипидозами, наследственными полиорганными синдромами с КМП, болезнями накопления гликогена, с генетически обусловленными и негенетическими формами РКМП.

#### Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

У большинства пациентов с синдромом Гурлера выявляют поражение сердца. Наиболее характерно развитие митральной и аортальной недостаточности (АН). АГ может носить вторичный характер из-за поражения почечных артерий. Поражение коронарных артерий (КА) приводит к раннему возникновению коронарной недостаточности и синдрома стенокардии. Описаны случаи

развития ИМ у детей с синдромом Гурлера. Смерть наступает в возрасте до 10 лет при явлениях полиорганной, в том числе сердечной, недостаточности и олигофрении.

#### Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы

- Рентгенография – увеличение размеров сердца, признаки застойной ХСН.
- ЭКГ – ГЛЖ, удлинение интервалов  $P-R$  и  $Q-T$ , вольтаж желудочкового  $QRS$ -комплекса может быть снижен, признаки ишемии миокарда (депрессия или элевация сегмента  $ST$ ), патологический зубец  $Q$ . В далеко зашедшей стадии – ГЛЖ и ГПЖ, увеличение ЛП и ПП, распространенный фиброз эндокарда;
- ЭхоКГ – структурные изменения клапанов с развитием их дисфункции, чаще клапанной недостаточности, а не стеноза.

#### Лечение

- Ферментозаместительная терапия.
- Трансплантация стволовых клеток.
- Симптоматическая терапия полиорганной недостаточности.
- Терапия СН – иАПФ, диуретики.
- При выраженной клапанной регургитации – протезирование.
- Профилактика инфекционного эндокардита.

#### Прогноз

При невозможности ферментозаместительной терапии неблагоприятный.



# Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек

Н.А. Мухин,  
В.С. Моисеев,  
Ж.Д. Кобалава\*

## КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самая частая причина смерти при хронической болезни почек (ХБП), которая является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие традиционные ФР [артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия и др.], а при их сочетании действуют и нетрадиционные почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти.

В свою очередь, вероятность развития нарушения функции почек у больных с ССЗ значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов ССР приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза больше, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. вероятность появления микроальбуминурии увеличивается в 2,13 раза по сравнению с таковой при нормальных значениях АД.

В 1990 г. А. Guyton представил кардиоренальные взаимосвязи в виде гемодинамической модели кардиоренального синдрома (КРС). Центральные звенья этой модели – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), эндотелийзависимые факторы, их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов вследствие активации РААС и симпатической нервной системы, развития дисфункции эндотелия и хронического системного воспаления образуется порочный круг – патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого органа.

Термин «кардиоренальный синдром» долгое время использовали для обозначения нарушения функций неизмененной почки в условиях кардиальной дисфункции.

Современная концепция КРС охватывает весь спектр кардиоренальных взаимоотношений и на основании особенностей патофизиологического процесса, временных факторов и причин дисфункции почек или сердца описывает 5 типов этого синдрома.

На согласительной конференции ADQI в Венеции (2008) С. Ronco и соавт. представили классификацию КРС с выделением 5 типов. Кардиоренальный синдром – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой либо хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

### Острый кардиоренальный синдром (КРС I типа)

Характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к острому почечному повреждению (ОПП); встречается при ОКС в 9–19%, при кардиогенном шоке – в 70% случаев. Острая декомпенсация ХСН осложняется ОПП у 24–45% больных. ОПП обычно развивается в первые дни госпитализации: в 50% – в первые 4 дня, 70–90% – в первые 7 дней. У этих пациентов часто в анамнезе имеются хронические нарушения функций почек, предрасполагающие к развитию ОПП. Развитие ОПП ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой повторных госпитализаций, прогрессированием ХБП (при ее наличии) до IV–V стадий при остром коронарном синдроме (ОКС), инфаркте миокарда (ИМ), чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) и аортокоронарном шунтировании (АКШ).

Риск неблагоприятных исходов увеличивается независимо от транзиторности или устойчивости ОПП; более тяжелое ОПП ассоциируется с более высоким риском смерти.

Развитие ОПП при остром КРС обусловлено нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса (СВ) и/или значительного повышения венозного давления. Часто развивается резистентность к диуретической терапии. Наличие ОПП с/без гиперкалиемии ограничивает применение иАПФ, БРА и антагонистов альдостерона у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), ИМ, что может отрицательно влиять на исходы заболевания.

\* Кардиология : Национальное руководство / Под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 691–694.

**Хронический кардиоренальный синдром (КРС II типа)**

Характеризуется наличием хронической патологии сердца [например, хронической сердечной недостаточности (ХСН)], приводящей к прогрессированию ХБП. Нарушение функционального состояния почек широко распространено среди пациентов с ХСН (45–63,6%) и является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), сердечно-сосудистой смерти, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов.

Один из основных факторов повреждения при хроническом КРС – длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии. Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН.

**Острый кардиоренальный синдром (КРС III типа)**

Характеризуется первичным внезапным нарушением функции почек (например, при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, острой обструкции мочевыводящих путей), которое приводит к острому нарушению функции сердца (СН, аритмиям, ишемии). Распространенность ОПП при коронарной ангиографии (КАГ) и кардиохирургических вмешательствах составляет 0,3–29,7% и ассоциируется с высокой смертностью.

ОПП влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов, иерархия которых не установлена. Перегрузка жидкостью может привести к развитию отека легких, гиперкалиемия способствует возникновению аритмий и остановки сердца, а накопление уремических токсинов снижает сократительную способность миокарда и приводит к развитию перикардита. Кроме того, ишемия почек может сама по себе провоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов.

Особая форма КРС III типа – стеноз почечных артерий. В патогенезе развития острой СН или острой декомпенсации ХСН в таких случаях играют роль диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ), связанная с длительным повышением артериального давления (АД) из-за чрезмерной активации РААС, задержка натрия и воды на фоне нарушения функций почек и острая ишемия миокарда, обусловленная повышенной его потребностью в кислороде на фоне периферической вазоконстрикции.

При тяжелом ОПП, требующем заместительной почечной терапии, могут развиваться гипотензия, нарушения ритма и проводимости, миокардиальная ишемия, обусловленная быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе.

**Хронический кардиоренальный синдром (КРС IV типа)**

Основные причины поражения почек в последние годы – сахарный диабет типа 2 и АГ; заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение. Возрастает интерес к патогенетической роли относительного или абсолютно дефицита эритропоэтина при ХБП, который может стать

причиной активации процессов апоптоза, фиброза и воспаления в миокарде, а также развития анемии.

**Вторичный кардиоренальный синдром (КРС V типа)**

Характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Примеры таких заболеваний – сепсис, диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз, системные васкулиты. Сепсис – наиболее частое и тяжелое состояние, влияющее на функцию сердца и почек.

**ДИАГНОСТИКА КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ****Лабораторная диагностика**

Выявление острого повреждения миокарда при КРС I и III типов обычно не вызывает затруднений. В настоящее время натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) – признанные маркеры острой СН и острой декомпенсации ХСН. Тропонины используют в качестве чувствительных маркеров некроза миокарда. Однако повышение уровней тропонинов наблюдается и у пациентов с ХБП без клинической картины ОКС, а также имеет прогностическое значение при КРС IV типа.

Цистатин С превосходит креатинин в диагностике нарушений функции почек и коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови – маркер снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а в моче он указывает на канальцевую дисфункцию.

Наиболее ранние маркеры, выявляемые в крови и моче пациентов с ОПП, – NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной), KIM-1 (молекула почечного посредства 1), ИЛ-18 (интерлейкин-18) и NAG (лизосомальный фермент N-ацетил-β-d-глюкозаминидазы), появление которых опережает повышение уровня креатинина у таких больных на 48–72 ч.

Ранние маркеры хронического КРС (II типа) – появление и персистенция ФР развития и прогрессирования хронической сердечной и почечной дисфункции (альбуминурия, снижение ФВ ЛЖ и СКФ, ГЛЖ). ССО у больных с ХБП (КРС IV типа) ассоциируются с повышением плазменных уровней таких специфических биомаркеров, как тропонины, ADMA (асимметричный диметиларгинин), PAI 1 (ингибитор активатора плазминогена I типа), гомоцистеина, НУП, С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, альбумина, модифицированного ишемией.

**Визуализирующие методы диагностики**

В настоящее время наиболее перспективные неинвазивные методы – мультифотонная микроскопия почек, а также фазово-контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая оценить кровоток в сосудах почек. Перспективным представляется использование метода биоимпедансного векторного анализа в сочетании с определением некоторых биомаркеров.



## ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

До недавнего времени ОПП обозначалось термином «острая почечная недостаточность» (ОПН). Термин «острое почечное повреждение» включает весь спектр синдрома ОПН – от незначительных изменений функционального состояния почек до состояний, требующих проведения заместительной почечной терапии.

В 2012 г. опубликованы первые рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по диагностике и лечению ОПП. Диагностические критерии ОПП (табл. 1):

- повышение сывороточного креатинина хотя бы до  $>0,3$  мл/дл ( $26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч или в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней;
- снижение диуреза менее  $0,5$  мл/кг/ч за 6 ч. Стадию ОПП определяют на основании уровня креатинина и диуреза.

Риск развития ОПП повышается как в присутствии ФР ОПП (критическое состояние больного, сепсис, шок, травмы и ожоги, кардиохирургические и большие хирургические вмешательства, нефротоксичные и рентгенконтрастные препараты, отравления), так и при наличии состояний, повышающих восприимчивость пациента к ФР ОПП (дегидратация, пожилой возраст, женский пол, негроидная раса, острые и хронические заболевания, СД, рак, проводимая терапия).

**Таблица 1.** Стадии острого почечного повреждения

Стадия	Критерии креатинина сыворотки	Критерии диуреза
I	Повышение креатинина в 1,5–1,9 раза от исходного уровня или $>0,3$ мг/дл ( $>26,5$ мкмоль/л)	$<0,5$ мл/кг/ч в течение 6–12 ч
II	Повышение креатинина в 2–2,9 раза от исходного уровня	$<0,5$ мл/кг/ч в течение $>12$ ч
III	Повышение креатинина в 3 раза от исходного уровня, или $>4,0$ мг/дл ( $>353,6$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или снижение СКФ $<35$ мл/мин/ $1,73$ м <sup>2</sup> у пациентов младше 18 лет	$<0,3$ мл/кг/ч $>24$ ч или анурия $>12$ ч

Ведение больных осуществляют в соответствии со стадией повреждения и его этиологией под контролем уровня креатинина и диуреза. Пациентов с ОПП наблюдают в течение 3 мес.

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

В 2012 г. предложена модификация классификации хронической болезни почек (ХБП). ХБП определяют как изменение структуры или функции почек, которое сохраняется более 3 мес и влияет на состояние здоровья человека.

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением ( $60 < \text{СКФ}$

$<90$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) для диагноза ХБП необходимо наличие признаков повреждения почек:

- альбуминурия  $>30$  мг/сут или отношение альбумин/креатинин в моче  $>30$  мг/г ( $>3$  мг/ммоль);
- изменение осадка мочи;
- электролитные нарушения;
- структурные и морфологические изменения;
- трансплантация почки в анамнезе.

При СКФ  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> ХБП диагностируют даже при отсутствии маркеров повреждения почек.

Новые рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом категорий СКФ (табл. 2) и альбуминурии (табл. 3), что позволяет стратифицировать больных с ХБП по риску развития осложнений.

Для оценки функционального состояния почек, кроме особых ситуаций, для расчета СКФ рекомендуют использовать формулу СКД-EPI (2009), а для оценки альбуминурии предпочтительнее рассчитывать отношение альбумин/креатинин или протеин/креатинин в утренней порции мочи.

При ХБП риск осложнений обратно пропорционален СКФ, поэтому пациенты нуждаются в регулярном контроле СКФ и альбуминурии для оценки прогрессирования.

### Хроническая болезнь почек в современных рекомендациях

ХБП рассматривается как независимый ФР развития ССЗ и как эквивалент ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2011), а также диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012), пациентов с ХБП (определяемой по СКФ  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) относят к категории очень высокого риска развития смертельных ССО, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней ХС-ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л для данной категории риска. Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике (2012) предлагают разделять больных с ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) и очень высокого (СКФ  $<30$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) риска смертельных ССО.

**Таблица 2.** Классификация хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации

Стадия	Характеристика	Уровень СКФ, мл/мин/ $1,73$ м <sup>2</sup>
C1	Высокая или оптимальная	$>90$
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	$<15$



**Таблица 3.** Классификация хронической болезни почек по уровню альбуминурии

Стадия	Характеристика	Уровень альбуминурии, альбумин, мг/креатинин, г
A1	Оптимальная или повышенная	>30
A2	Высокая	30–300
A3	Очень высокая	>300

Существенно изменен почечный раздел европейских рекомендаций по АГ (2013). Так, при стратификации больных по риску ССО в рубриках «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния» исключены диагностические критерии по креатинину сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациентов с ХБП и СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП III стадии) относят к имеющим поражение органов-мишеней, а пациентов с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП IV–V стадий) – к имеющим ассоциированные клинические состояния.

В Международных рекомендациях 2012–2013 гг. сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП. С позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт.ст., а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД < 130 мм рт.ст. при условии мониторинга динамики СКФ. Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт.ст.

Снижение протеинурии признают терапевтической целью. Убедительно показано, что блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении микроальбуминурии.

Дозирование препаратов осуществляют с учетом СКФ. В то же время рекомендуют временную отмену потенциально нефротоксичных препаратов у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадии IIIa–V) при тяжелых интеркуррентных заболеваниях, прежде всего это относится к блокаторам РААС, диуретикам, НПВП, метформину, препаратам лития и дигоксину.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. Прил. 3.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. арх. 2004. Т. 6. С. 39–46.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. 2012. Vol. 125. P. e2–e220.
4. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency // Kidney Int. 1999. Vol. 56. P. 2214–2219.
5. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization (see comment) // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
6. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited» // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 11–17.
7. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 703–711.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int. 2012. Vol. 2 P. 1–138.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2013. Vol. 3. P. 1–150.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2012. Vol. 2, N 5. P. 1–85.



## АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

3–5 сентября 2015 г.  
Красноярск, Россия

### III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ И КАРДИОЛОГИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ»

Конференция проходит при поддержке:

- Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.
- Секции «Неонатальная кардиохирургия» Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.
- Секции «Детская кардиология и кардиохирургия» Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России.
- ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Красноярск.
- Министерства Здравоохранения Красноярского края.
- ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Конференция посвящена проблемам пренатальной диагностики порока, диагностики анатомии коронарных артерий, особенностям и трудностям послеоперационного выхаживания пациентов с транспозицией магистральных артерий, проблемам пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Учитывая спектр обсуждаемых вопросов, призываем принять активное участие неонатологов, кардиологов, реаниматологов, хирургов и врачей смежных специальностей.

22–25 сентября 2015 г.  
Москва, Россия

<http://cardiocongress.ru/?lang=ru>

### РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ–2015

**Научная программа конгресса:**

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения Премии Российского кардиологического общества (РКО).

Полная научная программа будет размещена на сайте РКО [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) и на официальном сайте конгресса: [www.cardiocongress.ru](http://www.cardiocongress.ru) за два месяца до начала конгресса.

20–22 ноября 2015 г.  
Стамбул, Турция

<http://www.worldchoistanbul.org/>

### XXI ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭХОКАРДИОГРАФИИ И КАРДИОЛОГИИ (XXI WORLD CONGRESS OF ECHOCARDIOGRAPHY AND CARDIOLOGY)

**Научная программа конгресса:**

- 3–4 D Эхокардиография.
- Эхокардиографическая оценка скорости деформации миокарда.



- Стресс-эхокардиография.
- Чреспищеводная эхокардиография.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Пороки клапанов сердца.
- Сердечная недостаточность.
- Врожденный порок сердца.
- Аортальный порок сердца.
- Легочная гипертензия.
- Фибрилляция предсердий.
- Кардиомиопатии.
- Перикардит.
- Кардиоэмболический инсульт.
- Взаимодействия сердца и мозга.

**25–26 ноября 2015 г.**  
**Москва, Россия**

<http://www.cardioweb.ru/conferentions/item/532-viii-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015>

#### **VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ–2015»**

##### **Основные вопросы форума:**

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи.
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST.
- Возможности фармакоинвазивной стратегии в лечении больных острым инфаркта миокарда.
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении острого коронарного синдрома.
- Хирургическое лечение острого коронарного синдрома.
- Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца.
- Проблемы гипертонических кризов в России. Неотложные состояния при артериальной гипертензии.
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение.
- Внезапная сердечная смерть.
- Сердечно-легочная реанимация.
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии.
- Современные подходы к эффективной и безопасной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в кардиологии.
- Легочная гипертензия.
- Биомаркеры в неотложной кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика неотложных состояний в кардиологии.
- Регистр острых коронарных синдромов.

В рамках форума состоится заседание профильной комиссии по кардиологии, главных внештатных специалистов-кардиологов субъектов РФ.



# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

## журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

При написании статьи следует соблюдать правила построения научной публикации и придерживаться требований научного стиля речи. Основные признаки научного стиля – **объективность, логичность, точность.**

■ Текстовый материал представляется в электронном виде: текстовый редактор Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал.

■ Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 печатных страниц, а обзорной – 12–15 печатных страниц.

На титульной странице указывается название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи.

Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языках):

- ФИО (инициалы полностью расшифровать);
- ученая степень, звание;
- место работы, должность;
- полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
- контактный номер телефона;
- E-mail.

Необходимо полностью указать фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) **на русском и английском языках**, включающем цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. Объем резюме не должен превышать 300 слов.

■ В статье **на русском и английском языках** должны быть указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

■ Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

▶ **Введение:** с обоснованием актуальности рассматриваемого вопроса, а также должен быть приведен краткий обзор литературы, подтверждающий отсутствие решения данной задачи.

▶ **Основная часть:**

- **Цель исследования.**
- **Материал и методы:** постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).
- **Результаты:** описание полученных данных.
- **Обсуждение.**

• **Заключение/Выводы:** кратко подводятся итоги научного исследования; содержит нумерованные выводы, кратко формулирующие основные научные результаты статьи как установленные авторами зависимости (связи) между параметрами объекта исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным в начале статьи целям и задачам.

■ **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в формате tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.

■ **Таблицы** должны быть сделаны в формат Word и содержать только необходимые данные – обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.

■ **При описании лекарственных препаратов** указываются международное непатентованное наименование (МНН) и тщательно выверенные дозировки.

■ Библиографические ссылки (**Список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи. В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы. При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы – электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы. В обзорной статье – не более 50 источников литературы. Цитируемые **источники должны быть преимущественно опубликованы в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.**

■ Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].



Приводим образцы библиографических списков.

**ЛИТЕРАТУРА** (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

*Журнал:*

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

*Книга:*

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

*Материалы конгресса:*

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций ревазуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

*Диссертация:*

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

**REFERENCES** (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

*Журнал:*

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

*Книга:*

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

*Материалы конгресса:*

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

*Диссертация:*

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

*Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.*

#### ■ Как я могу подать свою статью?

Все статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты журнала: [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru).

#### ■ Конфликт интересов, источники финансирования

Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).

#### ■ Благодарности

Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.

#### ■ Сопроводительное письмо

Статья, направленная в редакцию, должна иметь сопроводительное письмо, которое подается отдельным файлом. Ниже дан пример его написания.

#### Сопроводительное письмо

(журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)

Название статьи «.....»

Авторы (полностью имя, отчество, фамилия).....

Автор, ответственный за переписку с редактором:

ФИО (полностью):

Подробный адрес:

Телефон/факс:

E-mail:

Настоящим автор(ы) подтверждает(ют), что:

- Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах.
- Все содержание данной работы известно всем соавторам и они выразили свое согласие на ее публикацию.
- При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами автор(ы) согласен(ы) бесплатно передать авторское право издателю, допускаящее публикацию и распространение материалов, во всех доступных формах и сферах эксплуатации, без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации). В то же время автор(ы) подтверждает(ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав, т.е. издателя.
- В случае одобрения статьи автор(ы) согласны на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются.
- Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.



- Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».
- Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.
- Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.

Дата \_\_\_\_\_ Подпись (с расшифровкой) \_\_\_\_\_

#### ■ Рецензирование

Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвергаться экспертной оценке не менее чем двух независимых рецензентов, а также главным редактором или его заместителем. После получения положительной рецензии принятые к публикации могут

редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

#### ■ Статья после рецензирования

Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо представить отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом – отражены Ваши исправления или комментарии.

**Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.**

**Плата за публикации рукописей не взимается.**

## Правила подачи клинических случаев

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае. Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов, о подготовке подачи вашей статьи и т. д.

#### Используйте правильный шаблон Word

Для того чтобы случай был опубликован в формате, позволяющем легкой найти и прочесть его описание, мы требуем, чтобы все авторы при подаче сообщений о клинических случаях использовали предложенный нами шаблон Word (смотри ниже). Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4-6 печатных страниц,

**Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получили ли вы согласие пациента?**

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» если в тексте указаны: полное ФИО, паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его

фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.) – необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет)

#### Является ли ваша статья оригинальной?

Каждая статья при подаче проходит проверку на антиплагиат. Любые статьи, содержание которых крайне примитивно совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться без права подачи апелляции. Не копируйте абзацы из других источников.

#### Как я могу подать мою статью?

Все статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты журнала [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

**Вы ответили на все комментарии рецензентов (после рецензирования)?**

Перед подачей пересмотренной статьи учитывайте, пожалуйста, все комментарии рецензентов. Вместе с текстом пересмотренной статьи представьте, пожалуйста, отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены Ваши исправления или комментарии.



## Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

**Название случая.** Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».

**Краткий обзор.** До 150 слов, резюмирующих случай. Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес, – сделайте акцент на обучающих моментах.

**Обоснование.** Почему вы считаете, что этот случай важен – почему вы написали о нем?

**Презентация случая.** Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.

**Исследования.** Если это применимо.

Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.

Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).

**Дифференциальный диагноз.** Если это применимо.

Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как Вы пришли к окончательному диагнозу.

**Лечение.** Если это применимо.

Включая медикаментозное и немедикаментозное лечение.

**Исход и последующее наблюдение.** Если есть возможность, всегда включайте данные последующего наблюдения – это предоставит читателю четкое понимание исхода.

Необходимо определить период последующего наблюдения.

Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.

**Обсуждение.** Включите очень краткий обзор данных.

Краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно.

Пришлось ли вам сделать исключение?

Пришлось ли вам адаптировать руководство к ситуации?

**Обучающие моменты/ключевые моменты, которые можно взять на вооружение.** Тезисы из 3–5 пунктов – это поле, требующее обязательного заполнения.

Это наиболее важная часть случая – что, на ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.

**Список литературы** (не более 10 источников).

**Рисунки.** Не следует вставлять в данный документ рисунки, фотографии, таблицы. Рисунки представляются отдельным файлом в формате tiff, eps, psd; текст-подпись с соответствующей нумерацией – в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру в миллиметрах (на ширину 1 колонки – 84 мм, на ширину страницы – 175 мм) с разрешением 300 dpi.

Мы не ограничиваем количество иллюстраций, но вы должны выбрать только те, которые иллюстрируют ваш случай наиболее эффективно.

Мы приветствуем цветные изображения.

Сохраните, пожалуйста, ваш шаблон в следующем формате:

Фамилия автора для переписки и дата подачи, например, «Иванов\_Сентябрь\_2014.doc».

#### Общие рекомендации

Наиболее сложная проблема, с которой редакция сталкивается при отборе рукописей, – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Язык изложения является отражением авторов, их учреждения и журнала; презентация и стиль неизбежно оказывают значительное влияние на восприятие подготовки любого случая.

- Прочтите презентацию случая, который Вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта других является ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:
- необычные проявления распространенных случаев;
- неоднозначные результаты;
- неопределенности в показаниях к терапии;
- проблемы, возникающие при ведении пациентов;
- промахи.