

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3, 2014

Том IX

Главные темы номера:

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ



ISSN 2077-6764

Прадакса®

Защита, проверенная временем¹



- Защита от ишемического инсульта: на 25% эффективнее варфарина^{2,3}
- Защита от геморрагического инсульта: на 74% безопаснее варфарина^{2,3}
- Снижение сердечно-сосудистой смертности: на 15% эффективнее варфарина^{2,3}

ПРАДАКСА® – краткая инструкция по медицинскому применению⁴

Регистрационный номер: Прадакса® 75 мг/110 мг: ЛСР-007065/09; 150 мг: ЛП-000872
МНН: дабигатрана этексилат **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; одновременное назначение кетоконазола для системного применения; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день, независимо от времени приема пищи, запивая водой. Не следует вскрывать капсулу. **Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) у больных после ортопедических операций:** рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг). **У больных с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений** рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг). **Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:** рекоменду-

ется применение препарата Прадакса® в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно. Применение в особых группах пациентов для профилактики инсульта у пациентов с ОП. **Нарушение функции почек:** перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), необходимо предварительно оценить клиренс креатинина. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Прадакса® не рекомендуется. **Функция почек** должна оцениваться как минимум один раз в год. **Применение у пожилых больных (старше 80 лет):** препарат Прадакса® следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). **Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений:** у пациентов с одним или более факторами риска возможно снижение суточной дозы препарата Прадакса® до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки). **Кардиоверсия:** проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препаратом Прадакса®. **Особые указания:** Риск развития кровотечений: применение препарата Прадакса®, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гемокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом

Прадакса® не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. Одновременное применение препарата Прадакса®, антиагрегантов (включая АСК и клопидогрел) и НПВП увеличивает риск кровотечения. Хирургические операции и вмешательства. У пациентов, применяющих препарат Прадакса® при проведении хирургических операций или инвазивных процедур, повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических вмешательств следует отменить препарат. **Форма выпуска:** капсулы 75 мг, 110 мг и 150 мг, по 10 капсул в блистер, 1, 3, 6 блистеров в пачку картонную с инструкцией по применению. **Условия хранения:** Блистеры в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Более подробную информацию Вы найдете в инструкции по медицинскому применению препарата. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: 000 «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел/Факс: 8 800 700 99 93

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

1. Connolly SJ, et al. The Long Term Multi-Center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation. Published online July 14 2013. <http://circ.ahajournals.org/>
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51
3. Pradaxa®. EU SmPC, 2012
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса® РХ: 75/110 мг, ЛСР-007065/09; 150 мг- ЛП 000872

Кардиологический

Вестник

№ 3' 2014

Том IX

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА

Основан в 1985 г. как
БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук.

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Импакт фактор журнала – 0,679.

Издатель ООО "ИнтерМедсервис"
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано
«Комплект Сервис»

Подписано в печать 08.09.2014г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

А.И. Мартынов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, член-корр. РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

A. I. Martynov (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Ф. Москаленко (Киев, Украина) *Академик НАМН Украины, профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Пархоменко (Киев, Украина) *Профессор, д.м.н.*

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

V.F. Moskalenko (Kiev, Ukraine)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.N. Parkhomenko (Kiev, Ukraine)

N.B. Perepech (St. Petersburg, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ (ЧАСТЬ II)

2. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ	4
2.1. Желудочковая экстрасистолия и парасистолия.....	4
2.2. Желудочковые тахикардии.....	7
2.3. Внезапная сердечная смерть и желудочковые нарушения ритма сердца. Стратификация риска внезапной сердечной смерти. Профилактика внезапной сердечной смерти.....	18
2.4. Диспансерное наблюдение за больными с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	20
2.5. Врожденные желудочковые нарушения ритма сердца.....	20
3. БРАДИАРИТМИИ: ДИСФУНКЦИЯ СИНУСОВОГО УЗЛА, ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ	40
3.1. Определение и классификация.....	40
3.2. Распространенность и причины брадиаритмий.....	40
3.3. Клинические и электрокардиографические проявления брадиаритмий.....	41
3.4. Клиническая и инструментальная диагностика брадиаритмий.....	45
3.5. Естественное течение и прогноз брадиаритмий.....	48
3.6. Лечение брадиаритмий.....	49

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Оригинальные статьи

<i>Ю.А. Пелогойкина, Л.И. Серебрякова, О.В. Цитишвили, И.М. Студнева, О.И. Писаренко</i> Структурные аналоги пептида апелина-12 – потенциальные кардиопротекторы при остром коронарном синдроме.....	54
---	----

<i>А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель</i> Догоспитальная и госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в г. Томске по данным регистра острого инфаркта миокарда.....	64
---	----

Оригинальные статьи

<i>Р.Н. Аджиев, М.В. Ежов, Л.Н. Ильина, О.И. Афанасьева, Э.Е. Власова, Ю.Г. Матчин, Г.А. Коновалов, Р.С. Акчурин, С.Н. Покровский</i> Влияние афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования на течение атеросклероза в аутогенных шунтах и нативных коронарных артериях у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к медикаментозной терапии.....	70
--	----

<i>М.В. Андреевская, А.Н.Рогоза, М.А. Саидова, Н.М. Чихладзе</i> Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования.....	76
--	----

<i>В.З. Ланкин, О.И. Афанасьева, Г.Г. Коновалова, Е.А. Клесарева, Е.А. Уткина, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова, С.Н. Покровский</i> Окисляемость липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а).....	86
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов, В.М. Миронов, Л.Е. Константинова, В.Г. Эртман, А.Н. Самко</i> Наш опыт реканализации хронической окклюзии ствола левой коронарной артерии.....	92
---	----

ОБЗОР

Особое мнение

<i>В.Н. Титов</i> Липотоксичность избытка жирных кислот в клетках: эндоплазматический стресс, афизиологичный фолдинг протеинов, белки-шапероны, биологическая реакция воспаления и апоптоз.....	100
--	-----

Оригинальные статьи

<i>С.К. Терновой, Д.Т. Абдурахманов, Г.А. Ширяев</i> Диагностическое значение протонной магнитно-резонансной спектроскопии печени по водороду в оценке терапии стеатоза и стеатогепатита.....	110
--	-----

ИНТЕРВЬЮ

<i>Интервью профессора И.Е. Чазовой</i> О гипертензии, Российской действительности и перспективах.....	116
---	-----

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	120
---	-----

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	122
-------------------------------------	-----

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS, National clinical guidelines (PART II)

2. VENTRICULAR ARRHYTHMIAS	4
2.1. Ventricular premature beats and parasystole.....	4
2.2. Ventricular tachycardias.....	7
2.3. Sudden cardiac death and ventricular arrhythmias. Risk-stratification of sudden cardiac death. Prevention of sudden cardiac death.....	18
2.4. Out-patient observation of patients with ventricular arrhythmias.....	20
2.5. Congenital ventricular arrhythmias.....	20
3. BRADYARRHYTHMIAS: SINUS NODE DYSFUNCTION AND ATRIO-VENTRICULAR BLOCKADE	40
3.1. Definition and classification.....	40
3.2. Prevalence and causes of bradyarrhythmias.....	40
3.3. Clinical and electrocardiographic manifestations of bradyarrhythmias.....	41
3.4. Clinical and instrumental evaluation of patients with bradyarrhythmias.....	45
3.5. The natural course and prognosis of bradyarrhythmias.....	48
3.6. Treatment of bradyarrhythmias.....	49

ACUTE CORONARY SYNDROME

Original articles

<i>Yu.A. Pelogeykina, L.I. Serebryakova, O.V. Tskitshvili, I.M. Studneva, O.I. Pisarenko</i> Structural analogues of peptide apelin-12 are potential cardioprotectors in acute coronary syndrome.....	54
--	----

<i>A.A. Garganeeva, S.A. Okrugin, K.N. Borel</i> Pre-hospital and in-hospital lethality from acute myocardial infarction in the city of Tomsk according to the register of acute myocardial infarction.....	64
--	----

Original articles

<i>R.N. Adzhiev, M.V. Ezhov, L.N. Ilyina, O.I. Afanasieva, E.E. Vlasova, Y.G. Matchin, G.A. Kononov, R.S. Akchurin, S.N. Pokrovsky</i> Influence of lipoprotein apheresis on the course of atherosclerosis in vein grafts and native coronary arteries within the first year after coronary artery bypass grafting in patients with a hyperlipidemia, refractory to drug therapy.....	70
--	----

<i>M.V. Andreevskaya, A.N. Rogoza, M.A. Saidova, N.M. Chichladze</i> Determination of aortic pulse wave velocity using the method of ultrasound duplex scanning.....	76
---	----

<i>V.Z. Lankin, O.I. Afanasyeva, G.G. Kononova, E.A. Klesareva, E.A. Utkina, A.K. Tikhaze, E.M. Kumsikova, S.N. Pokrovsky</i> Susceptibility of low density lipoprotein and lipoprotein (a) to oxidation.....	86
--	----

Clinical case

<i>A.S. Tereshchenko, E.V. Merkulov, V.M. Mironov, L.E. Konstantionova, V.G. Ertman, A.N. Samko</i> Our experience recanalization of chronic occlusion of the left main coronary artery.....	92
---	----

REVIEW

Special opinion

<i>V.N. Titov</i> Lipotoxicity of fatty acid excess in cells: endoplasmic stress, nonphysiological protein folding, chaperones, biological reaction of inflammation and apoptosis.....	100
---	-----

Original articles

<i>S.K. Ternovoy, D.T. Abdurakhmanov, G.A. Shiryaev</i> Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy of liver in the evaluation of treatment of steatosis and steatohepatitis.....	110
---	-----

INTERVIEW

<i>Interview of professor I.E. Chazova</i> About hypertension, Russian reality and prospects.....	116
--	-----

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES	120
---	-----

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	122
---------------------------------------	-----

Клинические рекомендации

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ**

Часть II

National clinical guidelines

**DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CARDIAC
ARRHYTHMIAS**

Part II

*Разработаны по поручению Минздрава России,
утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии
и профильной комиссией по кардиологии*

**Рабочая группа по подготовке Федеральных клинических рекомендаций по
диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца:**

руководитель группы, д.м.н., проф. — Голицын С.П. к.м.н. Крочачёва Е.С., к.м.н. Майков Е.Б.,
к.м.н. Миронов Н.Ю., д.м.н. проф. Панченко Е.П., к.м.н., Соколов С.Ф., к.м.н. Шлевков Н.Б.

**National clinical guidelines on diagnosis and management of cardiac arrhythmias
working group:**

head of the working group, professor — Golitsyn SP, PhD Kropacheva ES, PhD Maikov EB, PhD,
Mironov NYu, professor Panchenko EP, PhD Sokolov SF, PhD Shlevkov NB.

2. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

2.1. Желудочковая экстрасистолия и парасистолия

2.1.1. Желудочковая экстрасистолия

Преждевременная (по отношению к основному ритму) электрическая активация сердца, индуцированная импульсом, источник которого находится в ножках или разветвлениях пучка Гиса, в волокнах Пуркинье или рабочем миокарде желудочков, называется ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛОЙ.

2.1.1.1. Патофизиология

Механизмы повторного входа волны возбуждения (прежде всего) или триггерная активность, инициируемая ранними или поздними постдеполяризациями, в подавляющем большинстве случаев лежат в основе желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Другие механизмы (усиление нормального автоматизма, патологический автоматизм) менее вероятны.

2.1.1.2. Распространенность. Причины возникновения

Одиночная ЖЭ нередко регистрируется при записи стандартной ЭКГ у здоровых лиц молодого и среднего возраста (0,5-2% случаев), и еще чаще обнаруживается у них с помощью амбулаторного Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Количественные проявления ЖЭ увеличиваются с возрастом. Более сложные формы ЖЭ (парная, политопная, см. ниже) также могут обнаруживаться у здоровых лиц, но их появление более вероятно в связи с наличием основного заболевания, как этиологического фактора. Основными причинами возникновения ЖЭ являются хроническая ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертрофия миокарда (обусловленная артериальной гипертонией, пороками аортального клапана и др.), воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка и др.), инфильтративные заболевания миокарда. ЖЭ может быть следствием гликозидной интоксикации, применения антиаритмических препаратов (прежде всего I класса [IA класса: хинидин, прокаинамид, аймалин; IC класса: этmozин, этацизин, аллапинин], реже — III класса [соталол, амиодарон]). Нарушения электролитного баланса (гипокалемия, гипомагниемия) также могут быть причиной возникновения ЖЭ.

2.1.1.3. Диагностика. Клинические проявления

При ЖЭ резко нарушается последовательность возбуждения желудочков. Деполяризация начинается с миокарда того желудочка, в котором располагается источник ЖЭ, и уж потом волна возбуждения распространяется на противоположный желудочек. Вследствие этого, на ЭКГ наблюдается расширение (обычно более 0,12 с) и деформация комплекса QRS, морфология которого определяется анатомическим расположением источника экстрасистолии (рис. 21). Экстрасистолы, исходящие из левого желудочка, проявляются высоким, расширенным, нередко зазубренным зубцом R, регистрирующимся в правых грудных отведениях. При правожелудочковых экстрасистолах, высокий и расширенный зубец R характерен для левых грудных отведений. Могут наблюдаться различные варианты конфигурации комплексов QRS, в зависимости от того, располагается ли источник экстрасистолии в области перегородки или свободной стенки правого или левого желудочка, ближе к базальным или апикальным отделам. Сегмент ST и зубец T обычно направлены в сторону, противоположную преобладающему отклонению комплекса QRS.

ЖЭ, исходящие из одного источника (**монотопные**), характеризуются одинаковой морфологией комплексов QRS и постоянной (фиксированной) величиной интервала сцепления. **Политопная** экстрасистолия проявляется различными по форме комплексами QRS, возникающими с разным интервалом сцепления. Если экстрасистолический комплекс накладывается на зубец T предшествующего комплекса QRST основного ритма (синусового, фибрилляции предсердий и др.), т.е., если отношение интервала сцепления ЖЭ к длительности интервала QT комплекса основного ритма меньше 1, то такая экстрасистолия называется ранней или экстрасистолией типа **R на T (R/T)**. Смысл выделения этого типа экстрасистолии заключается в том, что, при наличии определенных дополнительных условий, именно ранние экстрасистолы, чаще всего, индуцируют развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (см. ниже). Кроме того, они в наибольшей степени гемодинамически неполноценны, так как имеют сниженный объем изгоняемой крови за удар, из-за резкого укорочения времени диастолического наполнения желудочков.

Иногда может проследиваться кратность появления ЖЭ экстрасистол в отношении к синусовому ритму, что именуется **аллоритмией**. Состояния, при которых экстрасистола является каждым вторым, третьим или четвертым сокращением,

Рис. 21. Одиночная желудочковая экстрасистола (обозначена стрелкой). ПКП — полная компенсаторная пауза. 2RR — два нормальных сердечных цикла. (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ)

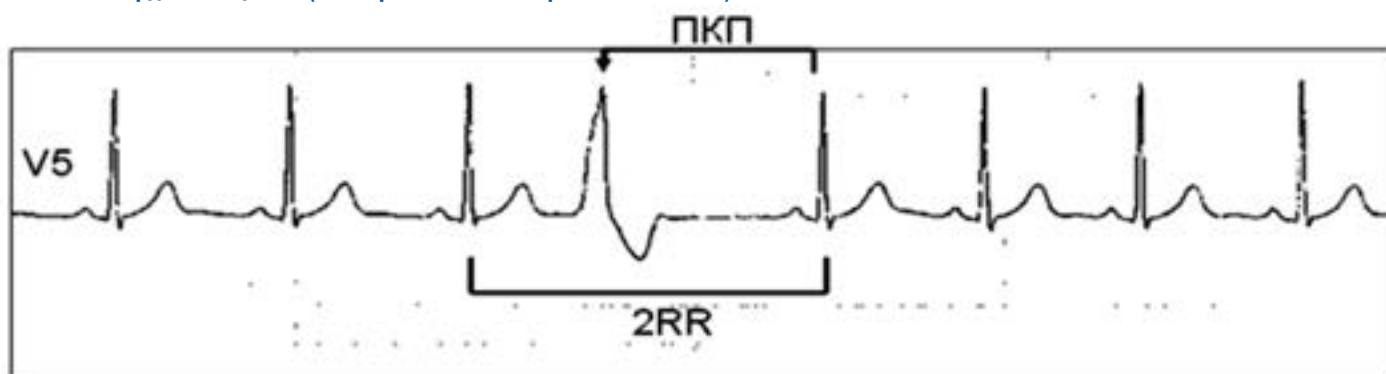


Рис. 22. Желудочковая бигеминия (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ)

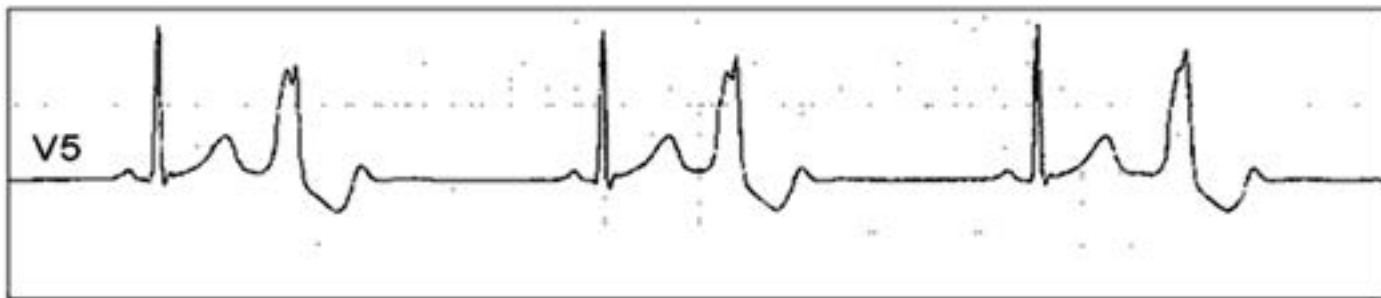
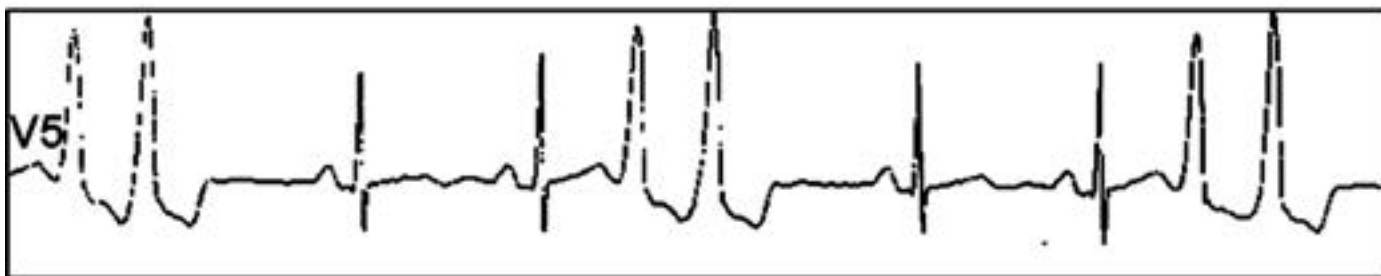


Рис. 23. Парная желудочковая экстрасистолия, протекающая как парная тригеминия (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ)



называются **би-, три- и квадригеминией**, соответственно (рис. 22). ЖЭ может быть одиночной и парной (рис. 23). Три и более следующих подряд желудочковых эктопических комплексов, по определению, квалифицируются как **желудочковый ритм** или **желудочковая тахикардия**, если частота следования эктопических комплексов превышает 100 в 1 мин. В связи с этим, неправильным следует считать термин «групповая» экстрасистолия, который иногда применяется в отношении 3–5 следующих подряд желудочковых эктопических сокращений.

В большинстве случаев ЖЭ не сопровождается ретроградной активацией предсердий. Прежде всего потому, что у значительной части лиц ретроградная (желудочно-предсердная) проводимость отсутствует, что является одним из вариантов физиологической нормы. Кроме того, даже при наличии ретроградной проводимости, волны возбуждения от желудочковых экстрасистол, особенно ранних, могут попадать в фазу эффективного рефрактерного периода АВ-соединения и блокироваться. Лишь при отсутствии этих двух условий, после экстрасистолических желудочковых комплексов удается зарегистрировать ретроградные зубцы P, отрицательные в отведениях II, III, aVF.

Регулярность сердечного ритма нарушается желудочковыми экстрасистолами не только вследствие их преждевременности, но и в результате возникновения постэкстрасистолических пауз. Импульсы ЖЭ, особенно ранних, из-за ретроградной блокады в большинстве случаев не имеют возможности проникнуть в синусовый узел и «разрядить» его. Поэтому для ЖЭ экстрасистол наиболее характерны так называемые полные компенсаторные паузы, при которых интервал сцепления экстрасистолы в сумме с постэкстрасистолической паузой приблизительно равны по продолжительности суммарной величине двух нормальных сердечных циклов (см. рис. 21). Гораздо реже ЖЭ сопровождаются неполной компенсаторной паузой, более свойственной предсердным экстрасистолам. Нечастым явлением, которое может наблюдаться на фоне синусовой брадикардии, являются **вставочные** или **интерполированные** ЖЭ, не имеющие компенсаторных пауз.

Характер клинической симптоматики ЖЭ, а также ее зна-

чение для прогноза здоровья и жизни пациентов зависят от форм проявления самой экстрасистолии, но в еще большей степени — от основного заболевания, как причины ее возникновения. Редкая одиночная ЖЭ у лиц, не имеющих признаков органической патологии со стороны сердца, может протекать бессимптомно или малосимптомно, проявляясь лишь ощущением перебоев со стороны сердца, периодически беспокоящих пациентов. Частая экстрасистолия с периодами бигеминии, особенно у больных со сниженными показателями сократительной функции сердца (ИБС, кардиомиопатии, другие формы поражения миокарда), помимо перебоев, может приводить к снижению артериального давления, появлению чувства слабости, головокружению, появлению и нарастанию одышки.

Риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий (желудочковой тахикардии, трепетания и фибрилляции желудочков), который имеет связь с желудочковой экстрасистолией, как с провоцирующим фактором, решающим образом зависит прежде всего от характера и степени тяжести основной сердечной патологии. Так, у пациента с рубцовыми изменениями миокарда после инфаркта, имеющего по данным ХМ ЭКГ всего лишь 10 одиночных ЖЭ за 1 час, риск развития фатальных желудочковых нарушений ритма сердца в 4 раза выше, чем у здорового человека. Если у пациента, с тем же диагнозом и тем же количеством желудочковых экстрасистол, имеется резкое нарушение сократительной функции миокарда, в виде снижения общей фракции выброса левого желудочка до уровня 40% и ниже, то степень этого риска возрастает еще в 4 раза. Если при этом ХМ ЭКГ выявляет большее общее количество ЖЭ, наличие парных, политопных экстрасистол с различными интервалами сцепления, включая R/T, угроза развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков становится еще более значительной. Вот почему, индивидуальное определение тяжести клинического состояния и прогноза жизни больных с ЖЭ обязательно должно включать в себя, как анализ проявлений желудочковой эктопической активности, так и объективную оценку характера основной сердечной патологии.

2.1.1.4. Объем обследования

Во всех случаях необходимо подтвердить или исключить наличие преходящих корригируемых факторов, значимых для возникновения ЖЭ (прием сердечных гликозидов, антиаритмических препаратов, уровень калия и магния в сыворотке крови). Для оценки количественных и качественных проявлений желудочковой эктопической активности, всем больным с ЖЭ показано проведение 24-часового ХМ ЭКГ. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), как предполагаемый диагноз, требует проведения пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле. Проведение этого исследования также показано при наличии связи появления симптомов ЖЭ с физическим напряжением. Всем больным показано проведение эхокардиографии (ЭХО КГ) с целью оценки размеров полостей сердца и их функции, оценки состояния клапанного аппарата сердца, оценки толщины миокарда, исключения или подтверждения его гипертрофии и степени выраженности. У больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом по показаниям проводится рентгено-контрастная коронарная ангиография и вертрикулография. У больных с первичными заболеваниями миокарда может потребоваться проведение томографических исследований сердца, а также эндомикардиальной биопсия, по показаниям.

2.1.2. Желудочковая парасистолия

2.1.2.1. Патофизиология

Термином «парасистолия» обозначают такое состояние, при котором сердечным ритмом управляют два независимых водителя. Один из них основной (наиболее часто — синусовый узел), другой — парасистолический, расположенный в желудочках (крайне редко — в АВ-соединении). Парасистолический очаг защищен «блоком входа» от проникновения в него электрических импульсов, генерируемых с более высокой частотой в основном водителе ритма, что является первым обязательным условием проявления парасистолии. Эта защита предотвращает «разрядку» парасистолического очага и обеспечивает для него возможность генерирования импульсов с собственной периодичностью. Блок входа всегда однонаправленный и не препятствует выходу электрических импульсов из парасистолического фокуса, что является другим обязательным условием проявления его электрической активности на ЭКГ.

Таким образом, парасистолический «пейсмейкер» получает возможность навязывать сердцу свой параллельный ритм. В те моменты, когда импульсы из парасистолического

очага попадают в фазу эффективного рефрактерного периода миокарда желудочков, вызванную деполяризацией от предшествующего синусового возбуждения (или другого основного ритма), парасистолической активации желудочков не происходит. Генерация электрических импульсов в основном и парасистолическом водителях ритма с разными частотами периодически приводит к моментам, когда импульсы от этих двух пейсмейкеров практически одновременно инициируют активацию разных отделов миокарда желудочков. Каждая такая ситуация завершается встречей или столкновением (интерференцией) двух волн возбуждения и в итоге проявляется возникновением сливных комплексов (fusionbeats) на ЭКГ.

2.1.2.2. Диагностика

Электрокардиографическая морфология желудочковых парасистолических комплексов аналогична желудочковой экстрасистолии. Однако имеются 3 диагностических признака, принципиально отличающих желудочковую парасистолию от желудочковой экстрасистолии:

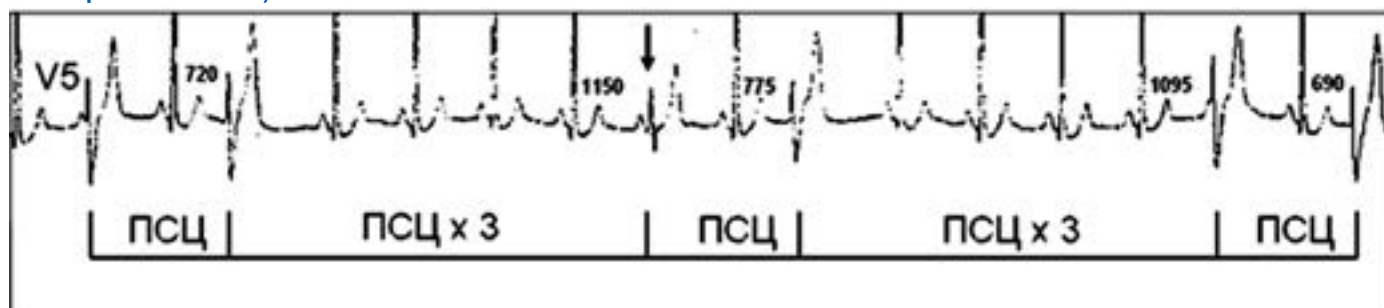
1. Идентичные по конфигурации желудочковые эктопические комплексы возникают на различном расстоянии от предшествующих нормальных комплексов (рис. 24). Причиной этого является случайное попадание парасистолических импульсов в различные фазы основного ритма. Подозрение на парасистолию должно возникать в тех случаях, когда изменения в интервалах между эктопическими и предшествующими нормальными комплексами превышают 0,06 сек.

2. При парасистолии величины интервалов между двумя последовательными эктопическими сокращениями характеризуются наличием общего делителя, величина которого равна циклу следования электрических импульсов из парасистолического очага (парасистолическому циклу), и который может быть выявлен при длительной записи ЭКГ, как минимальный межэктопический интервал. Вместе с тем, частота генерирования парасистолических импульсов не бывает абсолютно постоянной, поэтому, в большинстве случаев, наблюдаются колебания длительности минимального межэктопического интервала (парасистолического цикла), обычно в пределах 0,04–0,1 сек.

3. Наличие сливных комплексов (fusionbeats), как результат одновременной деполяризации желудочков от основного и парасистолического импульсов. Сливные комплексы имеют промежуточную конфигурацию между нормальными и эктопическими комплексами QRS (рис. 24).

Выявление перечисленных признаков парасистолии, как уже указывалось выше, требует проведения длительной записи ЭКГ.

Рис. 24. Желудочковая парасистолия. Цифрами обозначены величины интервалов (в миллисекундах) между комплексами QRS синусового происхождения и парасистолическими комплексами. ПСЦ – парасистолический цикл. Наряду с ПСЦ регистрируются межэктопические интервалы кратные 3 парасистолическим циклам. Стрелкой обозначено сливное сокращение (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ)



2.1.2.3. Объем обследования

Обследование проводится в том же объеме, что и у больных с ЖЭ.

2.1.3. Лечение желудочковой экстрасистолии и парасистолии

Устранение желудочковой экстрасистолии или желудочковой парасистолии редко выступает в качестве самостоятельной клинической задачи. Такая задача может возникать в случаях очень частой ЖЭ, устойчиво регистрирующейся на протяжении длительного времени (месяцы, годы). Как указывалось выше, при желудочковой экстрасистолии резко нарушается последовательность электрического возбуждения желудочков, что влечет за собой соответствующие нарушения нормальной последовательности сокращения сердца. Это явление получило название механической диссинхронии. Чем больше продолжительность желудочкового эктопического комплекса QRS на ЭКГ, тем больше степень выраженности механической диссинхронии, и чем больше таких «диссинхроничных» ударов сердца, тем выше вероятность развития, со временем, вторичной дилатации сердца со снижением показателей его насосной работы и развитием сердечной недостаточности. Такая последовательность развития событий под действием частой ЖЭ может нередко наблюдаться в том числе и у лиц, не имеющих изначально клинических признаков органического заболевания сердца. Для количественной оценки ЖЭ применяется показатель, обозначаемый как «время ЖЭ». Оно определяется процентом желудочковых эктопических сокращений от общего количества ударов сердца, зарегистрированного за сутки с помощью ХМ ЭКГ. Считается, что вероятность развития вторичной дилатации полостей сердца довольно высока, если время ЖЭ превышает 25%, особенно в тех случаях, когда продолжительность эктопических комплексов QRS составляет 150 мс и более. Устранение ЖЭ в таких случаях способно предупредить это явление. С этой целью может быть использована радиочастотная катетерная абляция, а в качестве эффективных средств медикаментозного противоаритмического лечения выступают препараты I (прежде всего IC) класса и препараты III класса, за исключением дронедрона (см. табл. 1).

После перенесенного инфаркта миокарда значительно возрастает вероятность аритмогенного действия препаратов I класса, что является основной причиной существенного возрастания риска внезапной аритмической смерти, при их использовании у данной категории больных. По этой причине у больных, переживших инфаркт миокарда с зарегистрированной на ЭКГ ЖЭ и другими формами сердечных аритмий, препараты I класса должны быть исключены из клинического применения. Такие же ограничения распространяются и на пациентов с другими формами сердечной патологии, приводящими к дилатации полости и снижению фракции выброса левого желудочка (по данным ЭХО КГ), к гипертрофии миокарда левого желудочка (1,5 см и более, по данным ЭХО КГ), а также к проявлениям хронической сердечной недостаточности. Наиболее опасно применение у этих категорий больных препаратов IC класса.

В тех случаях, когда проявления желудочковой эктопической активности сопряжены с повышенным риском внезапной аритмической смерти, профилактика последней является гораздо более важной и сложной задачей, чем устранение желудочковой экстрасистолии, как таковой (см. ниже).

2.2. Желудочковые тахикардии

2.2.1. Пароксизмальная мономорфная желудочковая тахикардия

Эту форму нарушения ритма сердца называют также «правильной» или «классической» желудочковой тахикардией (ЖТ).

2.2.1.1. Патофизиология

В абсолютном большинстве случаев в основе пароксизмальной мономорфной ЖТ лежит повторяющийся механизм повторного входа волны возбуждения (re-entry) и, если в клинических условиях удается подтвердить этот механизм, то правомочным становится применение термина «реципрокная». При таком механизме ЖТ может быть индуцирована электрическими стимулами желудочков при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ). Ее удается, также, и купировать с помощью электрокардиостимуляции. Спонтанное развитие пароксизма ЖТ всегда инициируется ЖЭ.

2.2.1.2. Причины возникновения

Формирование условий для возникновения повторяющегося феномена re-entry в миокарде желудочков, в виде зон замедленного проведения возбуждения, участков мышцы сердца, неоднородных по величине рефрактерных периодов, обычно связано со значительными патологическими изменениями в миокарде. Вот почему пароксизмальная ЖТ в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС, особенно при наличии постинфарктных рубцов и хронической аневризмы левого желудочка, воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка и др.), инфильтративные заболевания миокарда. ЖТ может быть следствием гликозидной интоксикации, применения антиаритмических препаратов (прежде всего I класса [IA класса: хинидин, прокаинамид, аймалин; IC класса: этmozин, этацизин, аллапинин], реже — III класса [соталол, амиодарон]). Нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия) также могут быть причиной возникновения ЖТ.

Существенно реже эта форма ЖТ может быть диагностирована и у лиц, не имеющих признаков органического поражения сердца.

2.2.1.3. Диагностика. Клинические проявления

Электрокардиографическая диагностика ЖТ строится на признаках, подтверждающих ее происхождение из миокарда желудочков или отделов проводящей системы сердца, расположенных дистальнее бифуркации пучка Гиса. «Классическая» ЖТ проявляется расширенными, деформированными, мономорфными желудочковыми комплексами, имеющими правильный ритм (рис. 25). Конфигурация уширенных комплексов QRS во время ЖТ, так же как и при ЖЭ, связана с измененной последовательностью активации желудочков, что определяется топографией расположения источника тахикардии. По признакам, аналогичным с ЖЭ (см. выше), тахикардия может быть определена, как левожелудочковая или правожелудочковая.

Электрокардиографическая картина ЖТ требует проведе-

ния дифференциального диагноза с суправентрикулярными тахикардиями, проявляющимися уширенными комплексами QRS. В их ряду предсердная, АВ-узловая, ортодромная тахикардии, протекающие с блокадой одной из ножек пучка Гиса, а также с антидромная тахикардия и правильная форма трепетания предсердий у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, протекающие с аномальной активацией желудочков через пучок Кента (см. главу «Наджелудочковые нарушения ритма сердца»). При этом решающее значение для диагностики ЖТ имеет подтверждение независимости ритма желудочков от электрической активности предсердий. Достоверным свидетельством тому служит предсердно-желудочковая диссоциация, которая на ЭКГ может проявляться зубцами Р, обычно синусового происхождения, полностью диссоциирующими с желудочковыми комплексами и возникающими существенно более низкой частотой. Выявление на ЭКГ синусовых «захватов» (нормальных «узких» комплексов QRS), а также сливных сокращений или «fusionbeats» (рис. 25) [механизм формирования последних подробно описан выше, в разделе ПАРАСИСТОЛИЯ] — другое достоверное подтверждение предсердно-желудочковой диссоциации.

Феномен предсердно-желудочковой диссоциации, как наиболее достоверный признак ЖТ, наблюдается на ЭКГ не более чем в половине случаев. У значительной части больных предсердно-желудочковая диссоциация не выявляется электрокардиографически, при этом, чем выше частота ритма тахикардии, тем труднее идентифицировать на ЭКГ зубцы Р, «скрывающиеся» в желудочковых комплексах, тем меньше вероятность возникновения синусовых «захватов» и сливных комплексов. В этих случаях, для подтверждения диагноза ЖТ требуется проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) с записью эндокардиальных потенциалов предсердий и желудочков (рис. 26). У части больных ЖТ протекает с ретроградной активацией предсердий и, таким образом, диссоциация отсутствует. В данной ситуации, для установления правильного диагноза, также необходимо проведение ЭФИ.

Мономорфная ЖТ протекает в виде пароксизмов с частотой сердечных сокращений от 100 (чаще от 150) до 250 ударов в минуту. По своим клиническим проявлениям, это одна из наиболее тяжелых форм нарушений ритма сердца. Высокая частота ритма во время пароксизма, особенно на фоне тяжелого органического поражения мышцы сердца, нередко приводит к стремительному развитию острой левожелудочковой недостаточности, коллапсу, аритмическому шоку, обмороку, клинической картине остановки кровообращения, что иногда

определяется термином «ЖТ без пульса». ЖТ характеризуется высоким риском трансформации в фибрилляцию желудочков (ФЖ), являющуюся непосредственным механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС). Этим определяется ее крайне неблагоприятное значение для прогноза жизни.

С клинической и прогностической точек зрения оправдано выделение понятий «устойчивой» и «неустойчивой» ЖТ. Устойчивой считается тахикардия, при которой длительность пароксизма равна или превышает 30 сек., а неустойчивой — менее 30 сек. Пароксизмы неустойчивой ЖТ, при которых успевают развиваться острые тяжелые нарушения гемодинамики, по своей тяжести и значению для прогноза жизни должны приравниваться к устойчивой ЖТ.

2.2.1.4. Объем обследования

Во всех случаях необходимо подтвердить или исключить наличие переходящих корригируемых факторов, значимых для возникновения ЖТ (прием сердечных гликозидов, антиаритмических препаратов, уровень калия и магния в сыворотке крови). Как и при обследовании больных с ЖЭ, для оценки количественных и качественных проявлений желудочковой эктопической активности, всем больным с ЖТ показано проведение 24-часового ХМ ЭКГ. В тех случаях, когда спонтанные пароксизмы не удается зарегистрировать с помощью стандартной ЭКГ или ХМ ЭКГ, а характер приступов сердцебиения позволяет предполагать ЖТ, показано проведение внутрисердечного ЭФИ с целью диагностической индукции этой формы нарушения ритма сердца (см. рис. 26). Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), как предполагаемый диагноз, требует проведения пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле. Проведение этого исследования также показано при наличии связи появления симптомов ЖТ с физическим напряжением. Всем больным показано проведение ЭХО КГ с целью оценки размеров полостей сердца и их функции, оценки состояния клапанного аппарата сердца, оценки толщины миокарда, исключения или подтверждения его гипертрофии и степени выраженности. У больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом по показаниям проводится рентгено-контрастная коронарная ангиография и вертрикулография. У больных с первичными заболеваниями миокарда может потребоваться проведение томографических исследований сердца, а также эндокардиальной биопсии, по показаниям.

Рис. 25. Спонтанное развитие пароксизма мономорфной желудочковой тахикардии (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ). Стрелкой обозначено сливное сокращение

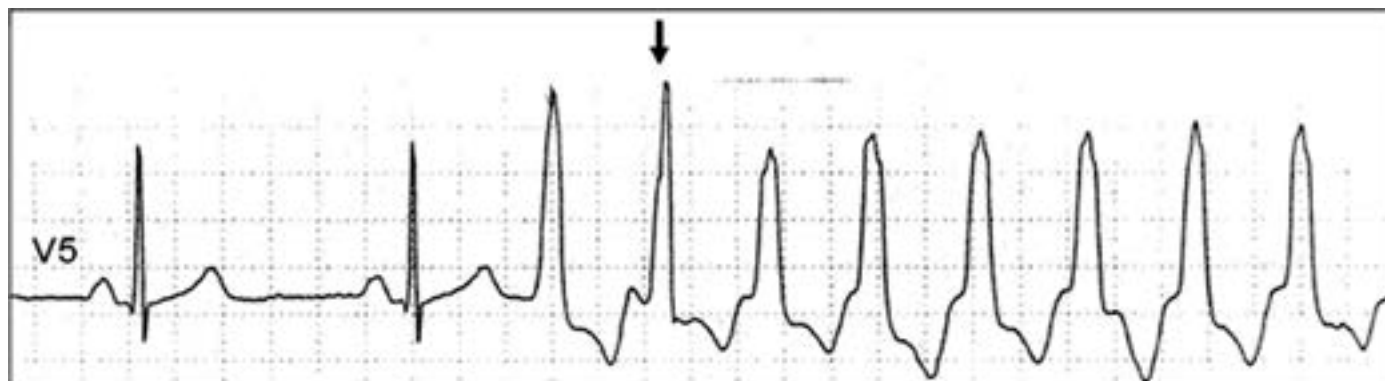
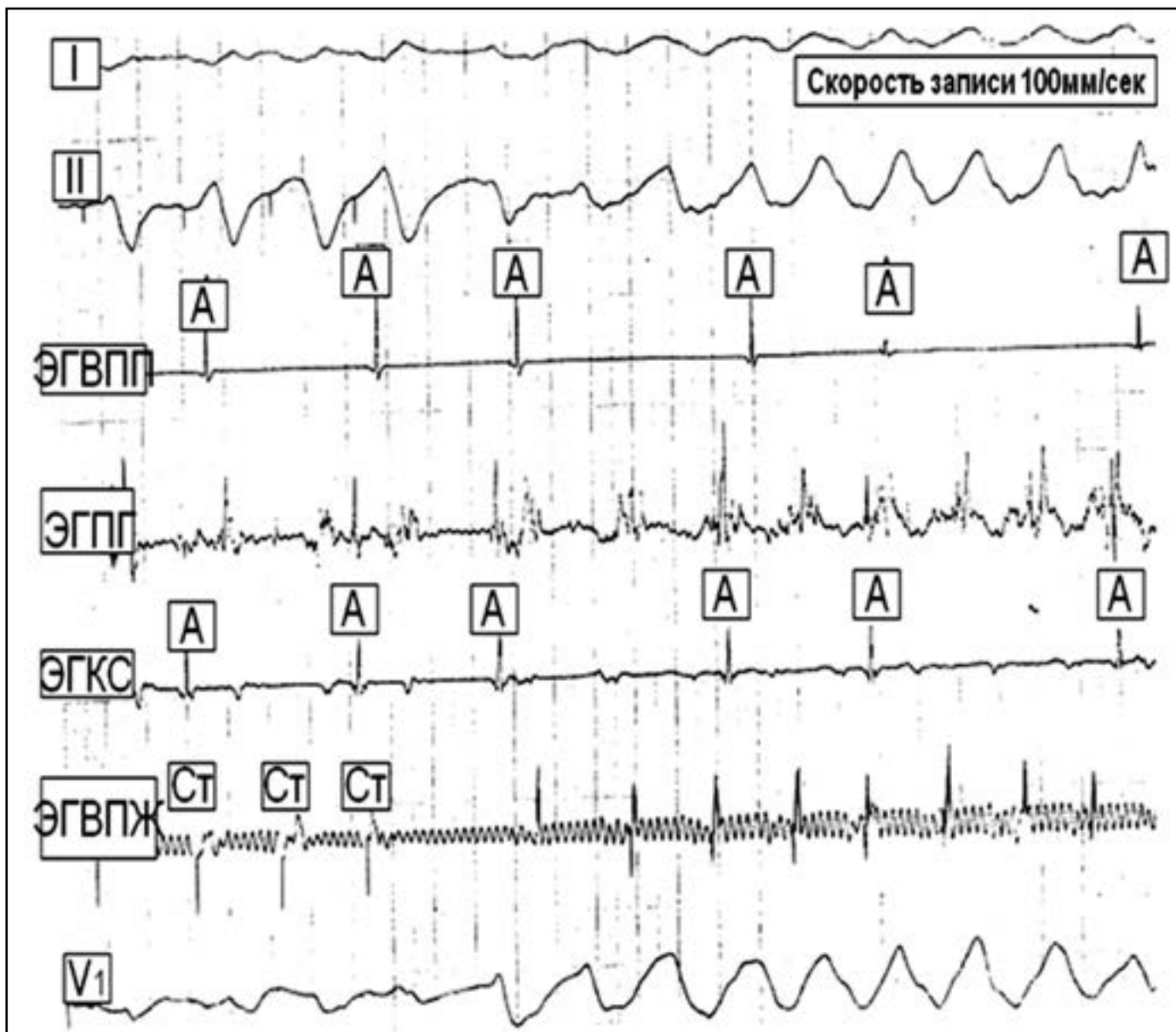


Рис. 26. Индукция с помощью электростимуляции правого желудочка пароксизма мономорфной желудочковой тахикардии во время ЭФИ



I, II, V1- каналы записи ЭКГ; ЭГВПП, ЭГПП, ЭГКС, ЭГВПЖ — внутрисердечные электрограммы верхнего отдела правого предсердия, пучка Гиса, коронарного синуса, верхушки правого желудочка, соответственно; Ст — артефакты электрических стимулов; А — потенциалы предсердий на ЭГВПП и ЭГКС. Частота ритма желудочков во время пароксизма = 220 в мин.; частота синусового ритма предсердий (потенциалы А на ЭГВПП и ЭГКС) = 65–80 в мин. [предсердно-желудочковая диссоциация].

2.2.2. Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия

Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия является особой, не часто встречающейся формой пароксизмальной мономорфной ЖТ.

2.2.2.1. Патофизиология

В основе этой формы ЖТ лежит механизм re-entrus участием в цепи циркуляции волны возбуждения задне-нижнего разветвления левой ножки пучка Гиса.

2.2.2.2. Распространенность Причины возникновения

Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия обычно выявляется у молодых лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, существенно реже — у пожилых пациентов.

2.2.2.3. Диагностика. Клинические проявления

Топография реализации механизма re-entry в области задне-нижнего разветвления левой ножки пучка Гиса формирует характерную электрокардиографическую картину фасцикулярная левожелудочковая тахикардия. Комплексы QRS во время пароксизма имеют конфигурацию, характерную для блокады правой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси сердца влево (рис. 27). Участие проксимальных структур системы Гиса-Пуркинье в формировании механизма тахикардии является причиной других ее особенностей: 1) продолжительность комплексов QRS редко превышает 120 мс; 2) пароксизмы могут инициироваться не только желудочковыми, но и предсердными экстрасистолами [предсердными экстрасистолами во время ЭФИ]; 3) верапамил высоко эффективен в купировании этой тахикардии [по этим причинам ее обозначают также как «верапамил-чувствительную желудочковую тахикардию», а внутривенное применение верапа-

мила служит не только способом устранения пароксизмов, но и своеобразным диагностическим лекарственным тестом, надежно подтверждающим именно такой механизм тахикардии]; 4) наличие отчетливого анатомического субстрата в виде задне-нижней ветви левой ножки пучка Гиса, как участника цепи re-entry, обеспечивает высокую эффективность применения радиочастотной катетерной абляции при этой форме тахикардии. Поскольку фасцикулярная левожелудочковая тахикардия чаще выявляется у лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, она принципиально отличается от других пароксизмальных ЖТ существенно менее выраженной тяжестью клинических проявлений во время приступа, отсутствием риска трансформации в ФЖ и, соответственно, мало значима для прогноза жизни. Лишь в тех редких случаях, когда эта форма ЖТ развивается у пожилых пациентов со значимой кардиальной патологией, ее клинические проявления и значимость для прогноза жизни становятся сопоставимы с классической мономорфной ЖТ.

2.2.2.4. Объем обследования

Как и у больных с классической мономорфной ЖТ, для оценки количественных и качественных проявлений желудочковой эктопической активности, всем больным с фасцикулярной левожелудочковой тахикардией показано проведение 24-часового ХМ ЭКГ. В тех случаях, когда спонтанные пароксизмы не удается зарегистрировать с помощью стандартной ЭКГ или ХМ ЭКГ, показано проведение внутрисердечного ЭФИ с целью диагностической индукции этой формы нарушений ритма сердца. Всем больным показано проведение ЭХО КГ с целью оценки размеров полостей сердца и их функции, оценки состояния клапанного аппарата сердца, оценки толщины миокарда, исключения или подтверждения его гипертрофии. В подавляющем большинстве случаев обследование в этом объеме является достаточным. Лишь при наличии клинических признаков артериальной гипертонии, хронической ИБС, первичных заболеваний миокарда или других форм сердеч-

но-сосудистой патологии проводится дополнительное обследование, в соответствии с существующими рекомендациями.

2.2.3. Непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия

Данную форму тахикардии называют также НЕПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ, в клинической практике она встречается существенно реже, чем пароксизмальная мономорфная ЖТ.

2.2.3.1. Патофизиология

Развитие этой формы тахикардии связано с нарушениями процессов образования электрических импульсов, либо в виде триггерной активности, инициируемой поздними постдеполяризациями, либо в виде патологического автоматизма. Пока нет однозначного суждения на этот счет.

2.2.3.2. Распространенность. Причины возникновения

Непароксизмальная непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия (НПЖТ), из-за отсутствия симптомов или их слабой выраженности, довольно часто выявляется случайно при аускультации сердца во время врачебного осмотра, или при записи ЭКГ. Характерно ее возникновение у детей, лиц молодого возраста, не имеющих признаков органического поражения сердца. Она может быть диагностирована и у людей старшего возраста, но в этих случаях, из-за бессимптомности или малосимптомности, всякий раз бывает крайне трудно установить время появления тахикардии.

2.2.3.3. Диагностика. Клинические проявления

Важной особенностью НПЖТ является то, что источник тахикардии, как правило, находится в выносящем тракте правого желудочка, в зоне, расположенной непосредственно под клапаном легочной артерии. Отсюда другое ее название — ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ИЗ ВЫНОСЯЩЕГО ТРАКТА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.

Рис. 27. Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия. Стрелкой обозначен синусовый «захват»

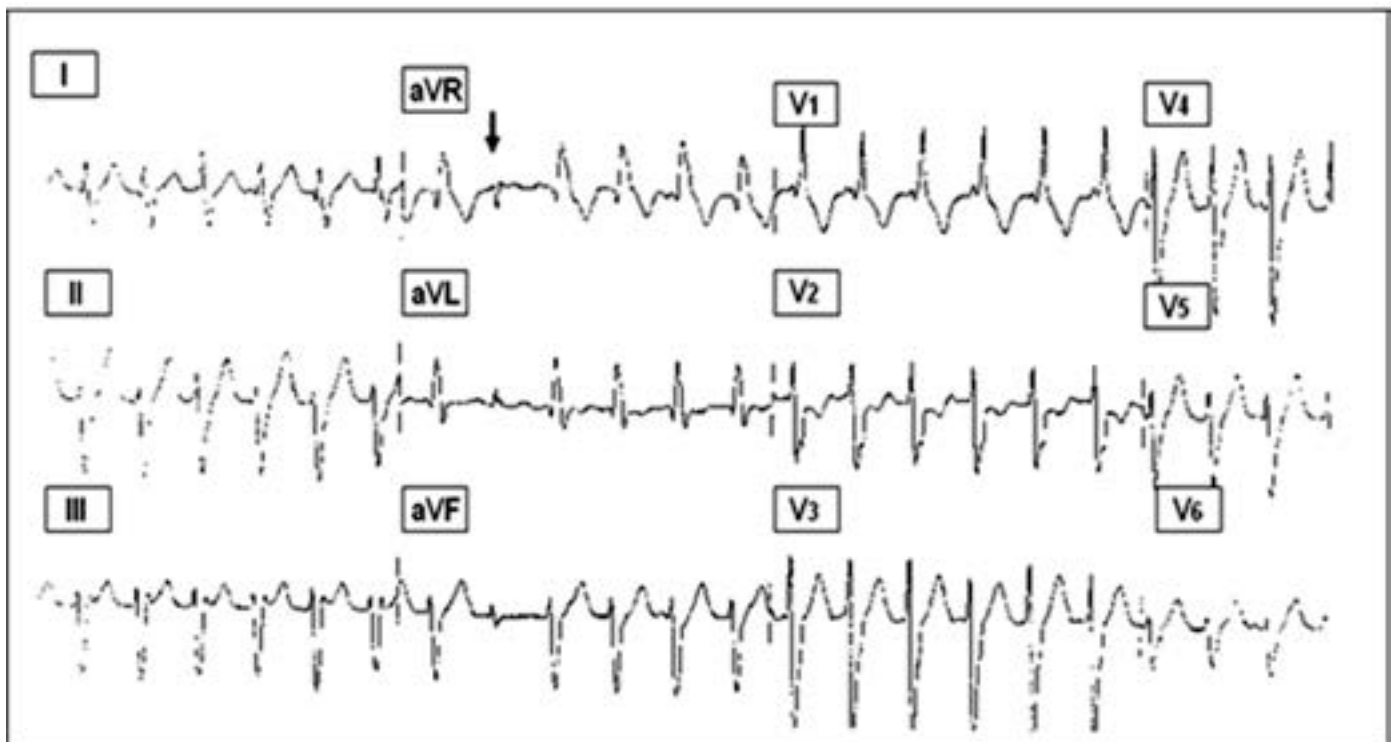
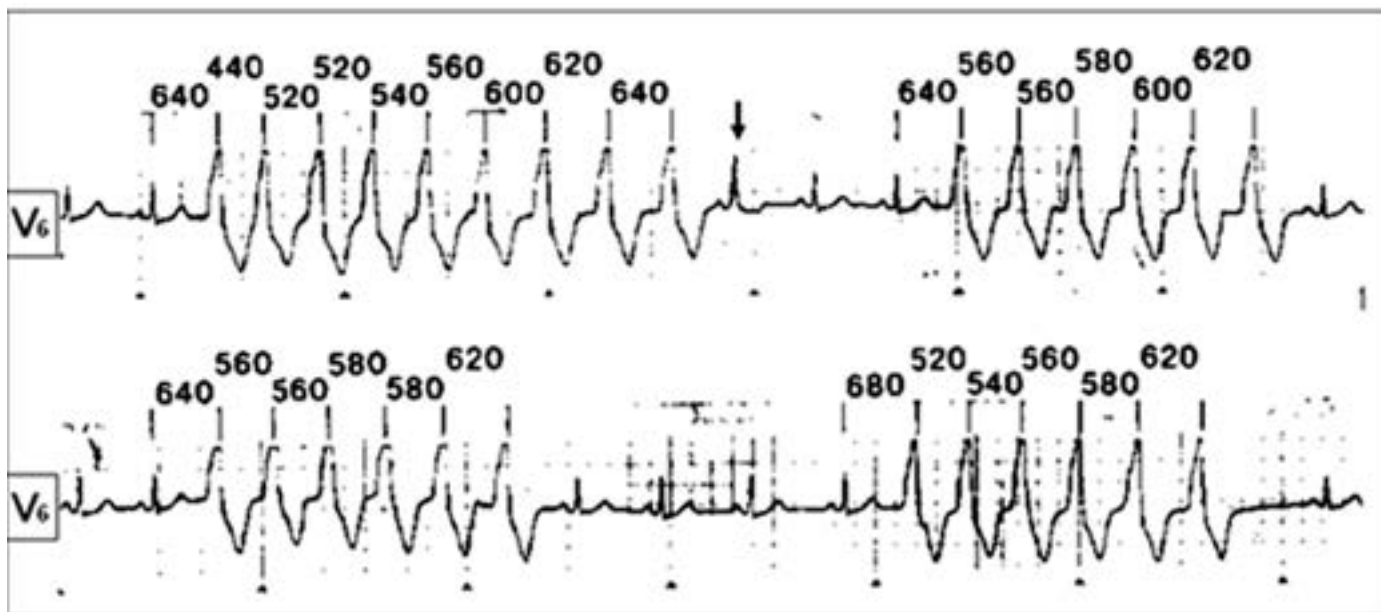


Рис. 28. Непрерывно рецидивирующая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка (непрерывная запись). Цифрами обозначены интервалы между желудочковыми комплексами в миллисекундах. Стрелкой обозначено сливное сокращение



Такая топография источника аритмии формирует характерную морфологию комплексов QRS. На ЭКГ НПЖТ из выносящего тракта правого желудочка проявляется одинаковыми уширенными желудочковыми комплексами, которые в левых грудных отведениях (рис. 28) представлены высокоамплитудными преобладающими положительными отклонениями (зубцами R), а в правых грудных – преобладающими отрицательными отклонениями. Частота ритма во время тахикардии обычно находится в пределах от 100 до 150 в 1 мин. Непрерывное рецидивирование проявляется частыми, но короткими периодами («залпами») желудочковой тахикардии, состоящими из 3–10, реже большего количества желудочковых комплексов, отделенными друг от друга одним или несколькими синусовыми сокращениями. Иногда возникают более продолжительные периоды синусового ритма, на фоне которого могут регистрироваться одиночные или парные ЖЭ, имеющие ту же морфологию, что и комплексы тахикардии.

Еще одной особенностью НПЖТ является то, что морфология первого эктопического комплекса всегда идентична морфологии всех последующих. При этом интервал сцепления первого эктопического сокращения всегда больше следующего за ним интервала RR (первого цикла) тахикардии. Еще одной постоянной особенностью этой формы нарушения ритма сердца является прогрессивное удлинение интервалов между комплексами от начала к завершению эпизодов тахикардии (см. рис. 28).

НПЖТ не удается купировать с помощью электрокардиостимуляции, что обусловлено указанными выше механизмами ее возникновения, отличными от re-entry. Вместе с тем, с помощью электростимуляции предсердий или желудочков с частотой, превышающей ритм тахикардии, можно добиться устранения проявлений желудочковой эктопической активности, которые при этой форме тахикардии возобновляются вновь, тотчас после отключения стимуляции. Прослеживается отчетливая зависимость НПЖТ и от частоты основного спонтанного ритма сердца. Наиболее наглядно она проявляется при выполнении теста с физической нагрузкой. Повышение частоты синусового ритма в ответ на возрастание нагрузки приводит к постепенному уменьшению продолжительности

«залпов» тахикардии и удлинению эпизодов синусового ритма между ними, вплоть до полного исчезновения желудочковой тахикардии. После прекращения нагрузки, по мере понижения частоты синусового ритма, происходит постепенное возобновление желудочковой эктопической активности до исходных проявлений непрерывного рецидивирования желудочковой тахикардии.

В самом названии тахикардии заложен характер ее клинического течения — непрерывное рецидивирование, которое может проследиваться на протяжении не только месяцев, но и лет. НПЖТ характеризуется отсутствием клинической симптоматики, либо ее малой выраженностью. Лишь отдельные пациенты жалуются на ощущение перебоев области сердца или чувство сердцебиения. По этой причине, в большинстве случаев бывает крайне сложно установить время появления тахикардии. В отличие от классической пароксизмальной реципрокной мономорфной ЖТ, НПЖТ не сопряжена с риском трансформации в фибрилляцию желудочков, по крайней мере, сообщения на этот счет в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем, длительное, иногда многолетнее течение этой формы аритмии, перегружающее работу сердца избыточной частотой эктопических, а значит «диссинхроничных» ударов (см. раздел ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И ПАРАСИСТОЛИЯ), может приводить к развитию вторичной дилатации полостей сердца и появлению симптомов хронической сердечной недостаточности — состоянию, которое иногда обозначают как «тахикардиомиопатию».

Известен и другой вариант клинического течения тахикардии из выносящего тракта правого желудочка, который проявляется устойчивыми пароксизмами с той же морфологией комплексов QRS, но в отличие от НПЖТ, приступы, напротив, провоцируются физическими нагрузками.

В противоположность подавляющему большинству ЖТ, тахикардии из выносящего тракта правого желудочка могут быть купированы АТФ и верапамилом, по этим причинам их называют «аденозин-чувствительными» и «верапамил-чувствительными». Отчетливая анатомическая топография аритмогенной зоны этих тахикардий в подклапанном пространстве выносящего тракта правого желудочка, обеспечивает высо-

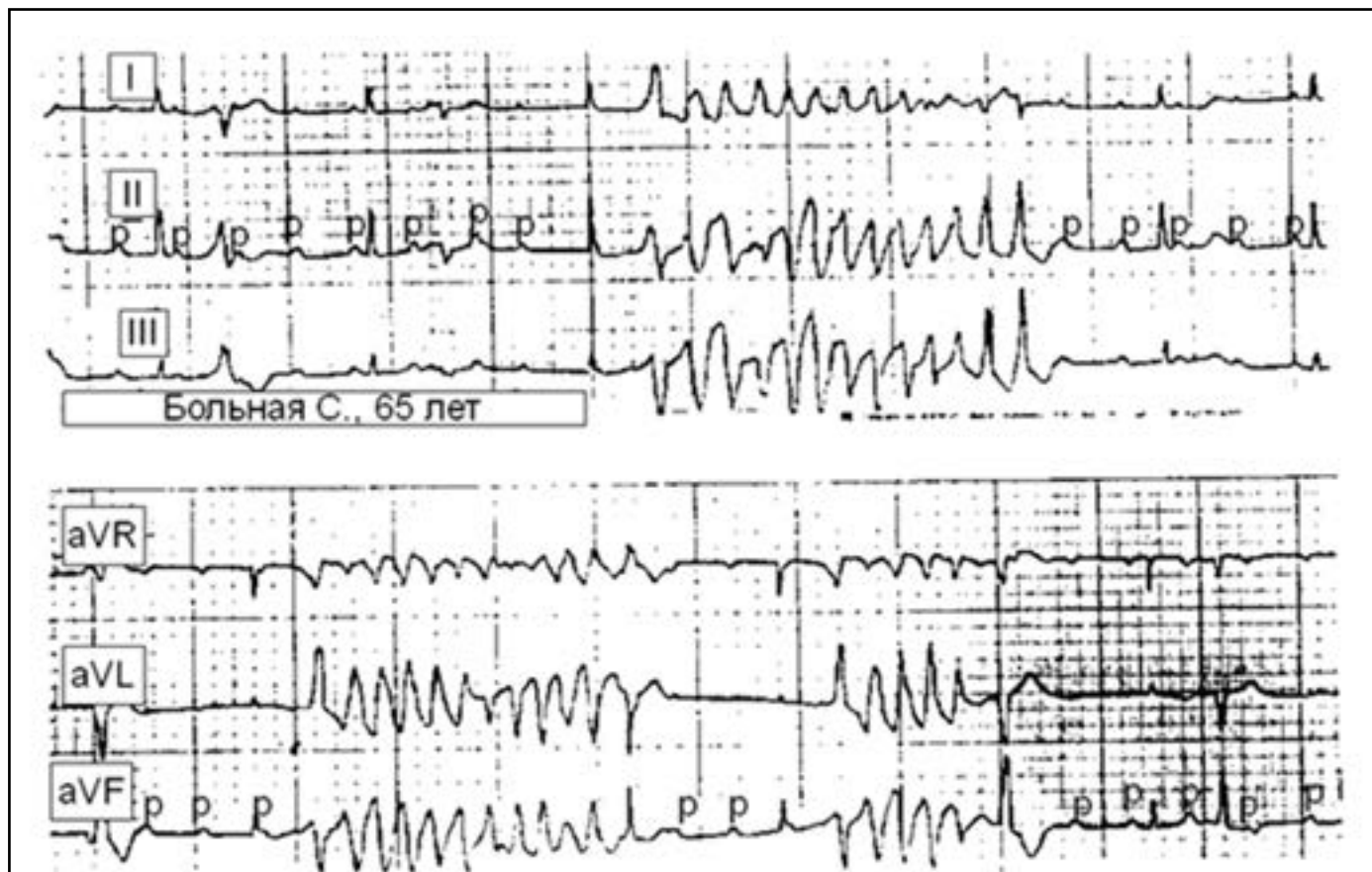
кую эффективность применения радиочастотной катетерной абляции таких пациентов.

Гораздо реже аналогичные тахикардии могут возникать в выносящем тракте левого желудочка. В соответствии с такой топографией, в противоположность тахикардиям из выносящего тракта правого желудочка комплексы QRS проявляют себя максимальными положительными отклонениями (зубцами R) в правых грудных отведениях.

2.2.3.4. Объем обследования

Как и у больных с другими формами ЖТ, для оценки количественных и качественных проявлений желудочковой эктопической активности, всем больным с НПЖТ показано проведение 24-часового ХМ ЭКГ. Пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле могут дать полезную диагностически значимую информацию о влиянии частоты синусового ритма на проявления желудочковой эктопической активности. Внутрисердечное ЭФИ не требуется для постановки диагноза и выполняется лишь как начальный этап радиочастотной катетерной абляции, в тех случаях, когда принимается решение о применении этого метода лечения (см. ниже). Всем больным показано проведение ЭХО КГ с целью оценки размеров полостей сердца и их функции, оценки состояния клапанного аппарата сердца, оценки толщины миокарда, исключения или подтверждения его гипертрофии. В подавляющем большинстве случаев обследование в этом объеме является достаточным. Лишь при наличии клинических признаков артериальной гипертонии, хронической ИБС, первичных заболеваний миокарда или других форм сердечно-сосудистой патологии проводится дополнительное обследование, в соответствии с существующими рекомендациями.

Рис. 29. Рецидивирующие эпизоды желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* на фоне предсердно-желудочковой блокады III степени. Синусовая тахикардия предсердий (зубцы P с частотой 95–105 в мин.) диссоциирует с ритмом желудочков с частотой 28–35 в мин. Значения интервала Q-T составляют 550–620 мс



2.2.4. Полиморфная желудочковая тахикардия

В отличие от мономорфной ЖТ, данная форма характеризуется прогрессирующими (от удара к удару) изменениями комплексов QRS по конфигурации, амплитуде и направлению преобладающих электрических отклонений. При отсутствии патологического удлинения интервала QT, полиморфная ЖТ наиболее часто бывает следствием острой ишемии миокарда, прежде всего острого инфаркта миокарда, а также других форм острого повреждения мышцы сердца.

ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ТИПА TORSADE DE POINTES.

Полиморфная желудочковая тахикардия типа *torsade de pointes* (TdP) имеет и другие названия: «пируэт», «двунаправленная-веретенообразная» желудочковая тахикардия, «сердечный балет», «преходящая фибрилляция желудочков».

2.2.4.1. Причины возникновения

Тахикардия типа TdP является главным, специфичным и очень опасным клиническим проявлением синдромов удлиненного интервала QT. Известны врожденные, генетически обусловленные варианты удлинения интервала QT. Подробно-ониотдельно будут представлены ниже.

Приобретенные формы синдрома удлиненного интервала QT могут быть обусловлены целым рядом факторов, приводящих к замедлению процессов реполяризации миокарда желудочков. Поскольку интервал QT является частотно-зависимым показателем, тяжелая брадикардия, связанная с дисфункцией синусового узла, либо с предсердно-желудочковой

блокадой, может приводить к патологическому удлинению интервала QT с развитием TdP (рис. 29). Удлинение интервала QT может быть электрокардиографическим проявлением нарушений электролитного обмена (гипокалиемия, гипомагниемия) вследствие применения диуретиков или патологии надпочечников (синдром Конна). Тяжелые нарушения белкового питания (длительное «диетическое» голодание, нерогенная анорексия, длительное парентеральное питание и др.), интоксикация фосфорорганическими соединениями, гипотиреоз — известные причины удлинения интервала QT с развитием TdP. Наконец, приобретенный синдром удлиненно-

го интервала QT является одним из возможных нежелательных эффектов использования антиаритмических препаратов IA и III классов, психотропных средств фенотиазинового ряда, трициклических антидепрессантов, эритромицина и многих других лекарственных средств, применяющихся для лечения сердечно-сосудистых и иных заболеваний. Перечень препаратов, удлиняющих интервал QT представлен в табл. 11.

Таблица 11. Перечень лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT

Российское название	Международное название	Групповая принадлежность
Азитромицин*	Azithromycin	Антибиотик
Аймалин	Ajmaline	Антиаритмический препарат
Алфузозин^	Alfuzosin	Альфа1-адреноблокатор
Амантадин	Amantadine	Противовирусный препарат
Амиодарон*	Amiodarone	Антиаритмический препарат
Амисульприд	Amisulpride	Антипсихотический препарат
Амитриптилин	Amitriptyline	Антидепрессант
Амоксицилин	Amoxicillin	Антидепрессант
Амфетамин	Amphetamine	Стимулятор центральной нервной системы и средство, снижающее аппетит
Анагелид*	Anagrelide	Противоопухолевый препарат
Астемизол*	Astemizole	Противоаллергический препарат
Атазанавир^	Atazanavir	Противовирусный препарат
Атомоксетин	Atomoxetine	Адреномиметик (непрямой)
Бедаквилин^	Bedaquiline	Антибиотик
Бепридил*	Bepidil	Антиангинальное средство
Бортезомиб^	Bortezomib	Противоопухолевый препарат
Босутиниб^	Bosutinib	Противоопухолевый препарат
Вазопрессин	Vasopressin	Гормональный препарат
Вандетаниб*	Vandetanib	Противоопухолевый препарат
Варденафил^	Vardenafil	Средство, применяемое в лечении эректильной дисфункции
Вемурафениб^	Vemurafenib	Противоопухолевый препарат
Венлафаксин^	Venlafaxine	Антидепрессант
Вернакаланта гидрохлорид	Vernakalant hydrochloride	Антиаритмический препарат
Винпоцетин	Vinpocetine	Средство, улучшающее мозговое кровообращение
Вориконазол^	Voriconazole	Противогрибковый препарат
Вориностат^	Vorinostat	Противоопухолевый препарат
Галантамин	Galantamine	Ингибитор холинэстеразы, применяемый в лечении болезни Альцгеймера
Галоперидол*	Haloperidol	Антипсихотический препарат
Галофантрин*	Halofantrine	Противомалярийное средство
Гатифлоксацин^	Gatifloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Гемифлоксацин^	Gemifloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Герпафлоксацин	Gerpafloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Гидроксизина гидрохлорид	Hydroxyzine hydrochloride	Седативный препарат
Гранисетрон^	Granisetron	Противорвотное
Дасатиниб^	Dasatinib	Противоопухолевый препарат
Дезипрамин	Desipramine	Антидепрессант
Дексметилфенидат	Dexmethylphenidate	Стимулятор центральной нервной системы

Таблица 11. Перечень лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT

Российское название	Международное название	Групповая принадлежность
Декстроамфетамин	Dextroamphetamine	Стимулятор центральной нервной системы и средство, снижающее аппетит
Дигидроартемизин/пиперахин [^]	Dihydroartemisinin/piperaquine	Противомалярийное средство
Дизопирамид*	Disopyramide	Антиаритмический препарат
Дифенгидрамин	Diphenhydramine	Противоаллергический препарат
Добутамин	Dobutamine	Прессорный амин
Доксепин	Doxepin	Антидепрессант
Доласетрон [^]	Dolasetron	Противорвотное
Домперидон*	Domperidone	Противорвотное
Допамин	Dopamine	Прессорный амин
Дофетилид*	Dofetilide	Антиаритмический препарат
Дронедарон*	Dronedarone	Антиаритмический препарат
Дроперидол*	Droperidol	Антипсихотический препарат
Зипрасидон [^]	Ziprasidone	Антипсихотический препарат
Ибутилид*	Ibutilide	Антиаритмический препарат
Изопроterenол	Isoproterenol	Адреномиметик
Илоперидон [^]	Iloperidone	Антипсихотический препарат
Имипрамин (мелипрамин)	Imipramine (melipramine)	Антидепрессант
Индапамид [^]	Indapamide	Антигипертензивный препарат
Исрадипин [^]	Isradipine	Антигипертензивный препарат
Итраконазол	Itraconazole	Противогрибковый препарат
Кветиапин [^]	Quetiapine	Антипсихотический препарат
Кетоконазол	Ketoconazole	Противогрибковый препарат
Кларитромицин*	Clarithromycin	Антибиотик
Клозапин [^]	Clozapine	Антипсихотический препарат
Кломипрамин	Clomipramine	Антидепрессант
Кокаин*	Cocaine	Местный анестетик
Кризотиниб [^]	Crizotinib	Противоопухолевый препарат
Лапатиниб [^]	Lapatinib	Противоопухолевый препарат
Левалбутерол	Levalbuterol	Адреномиметик
Левометадил*	Levomethadyl	Опиоидный анальгетик
Левифлоксацин [^]	Levofloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Лиздексамфетамина димесульфат	Lisdexamfetamine dimesulphate	Стимулятор центральной нервной системы
Мезоридазин*	Mesoridazine	Антипсихотический препарат
Метадон*	Methadone	Опиоидный анальгети
Метапроterenол	Metaproterenol	Адреномиметик
Метилфенидат	Methylphenidate	Стимулятор центральной нервной системы
Мидодрин	Midodrine	Адреномиметик
Миртазапин [^]	Mirtazapine	Антидепрессант
Моксифлоксацин*	Moxifloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Мозексиприл/гидрохлортиазид [^]	Moexipril/Hydrochlorothiazide	Антигипертензивный препарат
Мышьяка триоксид*	Arsenic trioxide	Противоопухолевый препарат
Нибентан*	Nibentanum	Антиаритмический препарат
Никардипин [^]	Nicardipine	Антигипертензивный препарат
Нилотиниб [^]	Nilotinib	Противоопухолевый препарат
Ниферидил*	Niferidile	Антиаритмический препарат
Нортиптилин	Nortriptyline	Антидепрессант
Норфлоксацин [^]	Norfloracin	Синтетический противомикробный препарат
Норэпинефрин	Norepinephrine	Адреномиметик
Окситоцин [^]	Oxytocin	Гормональный препарат

Таблица 11. Перечень лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT

Российское название	Международное название	Групповая принадлежность
Оланзапин [^]	Olanzapine	Антипсихотический препарат
Ондансетрон [*]	Ondansetron	Противорвотное
Офлоксацин [^]	Ofloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Пазопаниб [^]	Pazopanib	Противоопухолевый препарат
Палиперидон [^]	Paliperidone	Антипсихотический препарат
Пароксетин	Paroxetine	Антидепрессант
Пасиреотид [^]	Pasireotide	Гормональный препарат
Пентамидин [*]	Pentamidine	Антипротозойный препарат
Перфлутреновые липидные микросферы [^]	Perflutren lipid microspheres	Контрастный препарат, используемый в ультразвуковых исследованиях
Пимозид [*]	Pimozide	Антипсихотический препарат
Препараты лития [^]	Lithium	Средство, применяемое для лечения маний
Пробукол [*]	Probucol	Гиполипидемическое средство
Прокаинамид [*]	Procainamide	Антиаритмический препарат
Прометазин [^]	Promethazine	Антипсихотический препарат
Протриптилин	Protriptyline	Антидепрессант
Псевдоэфедрин	Pseudoephedrine	Адреномиметик
Ранолазин [^]	Ranolazine	Антиангинальное средство
Рилпивирин [^]	Rilpivirine	Противовирусный препарат
Рисперидон [^]	Risperidone	Антипсихотический препарат
Ритодрин	Ritodrine	Миорелаксант
Ритонавир	Ritonavir	Противовирусный препарат
Рокситромицин [^]	Roxithromycin	Антибиотик
Саквинавир [^]	Saquinavir	Противовирусный препарат
Сальбутамол	Salbutamol	Адреномиметик
Сальметерол	Salmeterol	Адреномиметик
Севофлуран [*]	Sevoflurane	Общий анестетик
Сертиндол [^]	Sertindole	Антипсихотический препарат
Сертралин	Sertraline	Антидепрессант
Сибутрамин	Sibutramine	Средство, снижающее аппетит
Солифенацин	Solifenacin	Миорелаксант
Сорафениб [^]	Sorafenib	Противоопухолевый препарат
Соталол [*]	Sotalol	Антиаритмический препарат
Спарфлоксацин [*]	Sparfloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Сунитиниб [^]	Sunitinib	Противоопухолевый препарат
Такролимус [^]	Tacrolimus	Иммуносупрессорный препарат
Тамоксифен [^]	Tamoxifen	Противоопухолевый препарат
Телаванцин [^]	Telavancin	Антибиотик
Телитромицин [^]	Telithromycin	Антибиотик
Тербуталин	Terbutaline	Адреномиметик
Терфенадин [*]	Terfenadine	Противоаллергический препарат
Тизанидин [^]	Tizanidine	Миорелаксант
Тиоридазин [*]	Thioridazine	Антипсихотический препарат
Толтеродин [^]	Tolterodine	Миорелаксант
Торемифен [^]	Toremifene	Противоопухолевый препарат
Тразодон	Trazodone	Антидепрессант
Триметоприм/Сульфаметоксазол	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Синтетический противомикробный препарат
Тримипрамин	Trimipramine	Антидепрессант
Фамотидин [^]	Famotidine	Средство, снижающее кислотность желудочного сока

Таблица 11. Перечень лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT

Российское название	Международное название	Групповая принадлежность
Фелбамат [^]	Felbamate	Противосудорожный препарат
Фенилпропаноламин	Phenylpropranolamine	Средство, снижающее аппетит
Фенотиазин	Phenothiazine	Антипсихотический препарат
Фентермин	Phentermine	Средство, снижающее аппетит
Фенфлурамин	Fenfluramine	Средство, снижающее аппетит
Финголимод [^]	Fingolimod	Препарат, применяемый в лечении рассеянного склероза
Флекаинид*	Flecainide	Антиаритмический препарат
Флуконазол	Fluconazole	Противогрибковый препарат
Флуоксетин	Fluoxetine	Антидепрессант
Фоскарнет [^]	Foscarnet	Противовирусный препарат
Фосфенитоин [^]	Fosphenytoin	Противосудорожный препарат
Хинидин*	Quinidine	Антиаритмический препарат
Хинина сульфат	Quinine sulfate	Противомалярийное средство
Хлоралгидрат	Chloral hydrate	Снотворное
Хлорохин	Chloroquine	Противомалярийное средство
Хлорпромазин*	Chlorpromazine	Антипсихотический препарат
Цизаприд*	Cisapride	Средство, стимулирующее моторику пищеварительного тракта
Ципрофлоксацин	Ciprofloxacin	Синтетический противомикробный препарат
Циталопрам	Citalopram	Антидепрессант
Эпинефрин	Epinephrine	Адреномиметик
Эрибулин [^]	Eribulin	Противоопухолевый препарат
Эритромицин*	Erythromycin	Антибиотик
Эсциталопрам*	Escitalopram	Антидепрессант
Эфедрин	Ephedrine	Адреномиметик

Примечания:

Названия препаратов представлены в соответствии с международной непатентованной номенклатурой (МНН); * — документирована индукция *Torsade de pointes* при использовании этого препарата в стандартных терапевтических дозах; [^] — индукция *Torsade de pointes* при использовании данного препарата документирована в определённых условиях (например, превышение рекомендуемой дозы или взаимодействие с другими лекарственными препаратами); Все остальные представленные в данной таблице препараты способны вызывать удлинение интервала QT, однако случаи индукции *Torsade de pointes* при их применении не зарегистрированы; Все представленные в данной таблице препараты противопоказаны больным врождённым синдромом удлинённого интервала QT.

2.2.4.2. Патофизиология

Иницирующим механизмом развития желудочковой тахикардии типа TdP является триггерная активность, обусловленная ранними постдеполяризациями, а неоднородность замедления процессов реполяризации при синдроме удлинённого интервала QT (дисперсия рефрактерности) служит одним из важных условий включения феномена re-entry, как возможного механизма поддержания тахикардии.

2.2.4.3. Диагностика. Клинические проявления

Характерная электрокардиографическая картина TdP выглядит, как постепенное изменение электрической оси сердца («вращение оси», «пируэт»), проявляющееся сменой преобладающих положительных отклонений на преобладающие отрицательные, и наоборот, с изменением их амплитуды и интервалов между уширенными и резко деформированными желудочковыми комплексами (см. рис. 29), что при затяжных эпизодах в некоторых случаях напоминает форму веретена. Частота ритма желудочков при этом составляет от 200 до 250 и даже больше в 1 мин. Пароксизмы TdP, как правило, протекают с резким снижением артериального давления, коллапсами, обмороками, остановкой кровообращения. Большинство эпизодов этой тахикардии спонтанно купируются через

6–100 комплексов, но всегда существует риск трансформации в ФЖ, что относит эту форму тахикардии к прогностически крайне неблагоприятным.

2.2.4.4. Объем обследования

Обследование больных с TdP должно быть направлено на выявление представленных выше причин патологического удлинения интервала QT.

2.2.5. Трепетание желудочков и фибрилляция желудочков

В основе трепетания желудочков (ТЖ), так же как и мономорфной ЖТ, лежит механизм повторного входа волны возбуждения, при котором, однако, время цикла re-entry существенно короче. Вследствие этого, частота ритма, обычно, составляет 250 и более в 1 мин (рис. 30А). На ЭКГ регистрируют ритмичные, высокоамплитудные, уширенные электрические отклонения желудочков, волны Т не определяются. Чем выше частота и шире желудочковые отклонения, тем менее различима изоэлектрическая линия. Электрокардиографическая кривая может приобретать вид правильной синусоиды (рис. 30Б), что обычно наблюдается на этапе трансформации ТЖ в их фибрилляцию (рис. 30В), являющуюся, за редким исключением, закономерным исходом.

ФЖ представляет собой частые, абсолютно некоординированные сокращения мышечных волокон. Механизмом ФЖ, по-видимому, является re-entry, при котором фронты возбуждения изменяют пути своего движения от цикла к циклу. На ЭКГ (см. рис. 30B) регистрируется нерегулярная, хаотическая электрическая активность в виде полиморфных осцилляций, постоянно изменяющихся по своей конфигурации, амплитуде, продолжительности и частоте, диапазон которой составляет от 300 и выше в 1 мин.

И ТЖ, и ФЖ сопровождаются острым развитием клинической картины остановки кровообращения, требующей проведения экстренных реанимационных мероприятий с применением электрической кардиоверсии.

Больные, пережившие ТЖ и/или ФЖ, должны быть обследованы так же, как пациенты с классической мономорфной ЖТ.

2.2.6. Лечение больных с желудочковыми тахикардиями

Лечение этой категории больных практически во всех случаях требует решения двух задач: купирования приступов и профилактики их рецидивов.

При ФЖ или ЖТ без пульса ключевым элементом реанимации является экстренная электрическая дефибрилляция с применением энергии разряда 150–360 Дж. При неэффективности 2–3 разрядов перед применением следующих разрядов требуется внутривенное болюсное введение амиодарона в дозе 300 мг.

Менее эффективно в этих случаях применение лидокаина (100–200 мг внутривенно). Введение препаратов производится на фоне непрерывного наружного массажа сердца.

В случае восстановления синусового ритма, при необходимости может быть начата постоянная внутривенная инфузия препаратов.

При **пароксизмальной мономорфной ЖТ** наиболее эффективными являются антиаритмические препараты I и III классов,

и как средства купирования пароксизмов при внутривенном применении, и как средства предупреждения их повторного развития, при регулярном длительном приеме внутрь (см. табл. 1 и 3). При этом следует строго соблюдать ограничения по безопасности применения препаратов I класса, обусловленные высоким риском их аритмогенного действия у больных с тяжелым органическим поражением сердца. Препараты I класса должны быть исключены из клинического применения у больных ИБС, в том числе переживших инфаркт миокарда, а также у пациентов с другими формами сердечной патологии, приводящими к дилатации полости и снижению фракции выброса левого желудочка (<40% по данным ЭХО КГ), к гипертрофии миокарда левого желудочка (1,5 см и более, по данным ЭХО КГ), а также к проявлениям хронической сердечной недостаточности. Наиболее опасно применение у этих категорий больных препаратов IC класса.

Из препаратов IA класса парентерально используется только прокаинамид. После предварительного разведения в 20 мл физиологического раствора его можно вводить внутривенно струйно в дозе 0,5–1,0 г лишь при отсутствии представленных выше ограничений по безопасности применения. Из-за риска развития гипотонии препарат вводится медленно (в течение 10–15–20 минут) под постоянным контролем уровня АД.

Более эффективно и безопасно внутривенное струйное введение лидокаина в дозе 1–2 мг/кг в течение 3–5 минут с последующей, при необходимости, поддерживающей инфузией со скоростью 1–4 мг/мин.

Наиболее эффективно и предпочтительно внутривенное введение амиодарона в дозе 5 мг/кг в течение 15–20 мин. При необходимости продолжения введения препарата может быть начата постоянная инфузия в суточной дозе 1,2–1,8 г (максимальная суточная доза 2,2 г). (см. табл. 1).

Внутривенное введение антиаритмических препаратов проводится под постоянным контролем уровня артериального давления и ЭКГ. Развитие предсердно-желудочковой блокады

Рис. 30. Спонтанное развитие трепетания желудочков (А) с эволюцией в синусоидальную кривую (Б) и последующим переходом в фибрилляцию желудочков (В). (Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ, зафиксировавшая момент внезапной аритмической смерти)



II–III степени, расширение синусовых комплексов QRS > 160 мс и удлинение интервала QT > 500 мс, также в синусовых комплексах, требует прерывания введения.

В целях профилактики рецидивов мономорфной ЖТ, ТЖ и ФЖ, в том числе после проведенной имплантации кардиовертора-дефибриллятора (см. ниже), наиболее эффективно назначение на длительный постоянный прием соталола, амиодарона (см. табл. 1), а также комбинации амиодарона и β-блокаторов. У больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка, проявлениями хронической сердечной недостаточности, а также при наличии признаков почечной недостаточности, препаратом выбора является амиодарон, а соталол должен быть исключен из применения.

При фасцикулярной левожелудочковой тахикардии и НПЖТ внутривенное введение верапамила, а также аденозина (АТФ) являются высокоэффективными способами купирования (см. табл. 3). При этих формах тахикардии для предупреждения рецидивов эффективен регулярный длительный прием внутрь верапамила, а также средств, относящихся к IC классу (см. табл. 1). Поскольку и **фасцикулярная левожелудочковая тахикардия** и **НПЖТ** возникают, как правило, у лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, назначение им препаратов IC класса безопасно.

Как было представлено выше, каждая из этих форм тахикардии характеризуется наличием отчетливого, топографически ограниченного анатомического субстрата: задне-нижняя ветвь левой ножки пучка Гиса — **при фасцикулярной левожелудочковой тахикардии**; выносящий тракт правого желудочка — **при НПЖТ**. В силу этого, при данных формах тахикардии, в отличие от других ЖТ, высока эффективность применения радиочастотной катетерной абляции, как способа радикального излечения, не требующего последующей противоритмической терапии.

Лечение больных с желудочковой тахикардией типа **TdP** должно начинаться с выявления и устранения причин удлинения интервала QT, прежде всего с отмены любых лекарственных средств, способных удлинять интервал QT (см. табл. 11), если таковые применяются. Выявить и устранить причины удлинения интервала QT удастся, как показывает практика, в подавляющем большинстве случаев, но почти никогда это не дает быстрого результата. Необходимо внутривенное введение сульфата магния (см. табл. 3), что бывает эффективным и нередко достаточным, в том числе и у пациентов с исходно нормальным уровнем магния в крови. При отсутствии эффекта, следующим этапом является временная электрокардиостимуляция с частотой 100 и больше в минуту. Навязывание, таким образом, сердцу высокой частоты приводит к укорочению интервала QT и способствует предотвращению рецидивов TdP. Продолжительность электрокардиостимуляции определяется временем, необходимым для устранения причины удлинения интервала QT, например временем экскреции того или иного препарата, явившегося причиной удлинения интервала QT. Если причиной удлинения интервала QT с развитием TdP является брадикардия, например полная АВ-блокада (см. рис. 29), электрокардиостимуляция должна быть первым и основным этапом лечения, а при наличии соответствующих возможностей, сразу же может быть налажена постоянная электрокардиостимуляция с имплантацией искусственного водителя ритма сердца.

2.3. Внезапная сердечная смерть и желудочковые нарушения ритма сердца. Стратификация риска внезапной сердечной смерти. Профилактика внезапной сердечной смерти

По определению, внезапной считается смерть, от которой первые симптомы ухудшения состояния пациента отделены сроком, не более 1 часа, а в реальной практике этот период нередко измеряется минутами.

2.3.1. Распространенность. Причины возникновения

Ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев внезапной смерти. В развитых странах ее частота составляет 1–2 случая на 1000 населения в год, что соответствует 13–15% (по некоторым данным до 25%) всех случаев естественной смерти. Внезапная сердечная смерть (ВСС) бывает первым и нередко единственным проявлением ИБС, при которой 50% случаев смерти внезапны, а среди больных с хронической сердечной недостаточностью внезапно умирают более половины.

2.3.2. Патофизиология

Остановка сердца, как механизм ВСС, в абсолютном большинстве случаев (более 80%) возникает в результате ФЖ, существенно реже (менее 20%) — в результате асистолии.

2.3.3. Стратификация риска внезапной сердечной смерти

Тесная связь ВСС с некоторыми формами желудочковых нарушений ритма сердца делает необходимым проведение их риск-стратификации, т.е. ранжирования по степени риска развития ФЖ. Первая попытка такой стратификации была предпринята В. Lowп и М. Wolf, которые предложили в 1971 г. градационную классификацию желудочковых аритмий, зарегистрированных при ХМ ЭКГ. Классификация выделяет следующие градации:

- Градация 0 — желудочковые нарушения ритма сердца отсутствуют.
- Градация 1 — редкая (не более 30 в час) монотопная ЖЭ.
- Градация 2 — частая (более 30 в час) монотопная ЖЭ.
- Градация 3 — политопная ЖЭ.
- Градация 4А — две последовательные (парные) ЖЭ.
- Градация 4Б — несколько подряд (три и более) желудочковых эктопических сокращений — «пробежки» ЖТ.
- Градация 5 — ранняя ЖЭ типа R/T.

Градационная классификация имеет важнейшее значение для оценки результатов ХМ ЭКГ. В ней учтены возможности как количественного (градации 0–2), так и качественного (градации 3–5) анализа зарегистрированных желудочковых аритмий. Она является важным инструментом в анализе динамики спонтанных проявлений желудочковой эктопической активности, как результата противоритмического лечения, что позволяет дать объективную оценку достигнутого эффекта, как положительного, так и отрицательного, включая выявление случаев аритмогенного действия препаратов. Вместе с тем, выделение градаций строится только по электрокардиографическим проявлениям желудочковой эктопической активности, без учета характера основной сердечной патологии и возможных клинических проявлений желудочковых наруше-

ний ритма сердца, что является существенным недостатком этой классификации.

Важное значение для клинической практики имеет классификация (риск-стратификация), предложенная Т. Bigger в 1984 г. Она предполагает проведение анализа не только характера желудочковой эктопической активности, но и ее клинических проявлений, а также наличия или отсутствия органического поражения сердца как причины ее возникновения. В соответствии с этими признаками выделяются 3 категории желудочковых аритмий.

- **К доброкачественным желудочковым аритмиям** относится ЖЭ, чаще одиночная (могут быть и другие формы), протекающая бессимптомно или малосимптомно, но главное, возникающая у лиц, не имеющих признаков заболевания сердца («идиопатические» желудочковые аритмии). Прогноз жизни этих больных благоприятен, в связи с очень малой вероятностью возникновения фатальных желудочковых аритмий (ФЖ), не отличающейся от таковой в общей популяции, и, с позиции профилактики ВСС, они не требуют какого-либо лечения. Необходимо лишь динамическое наблюдение за ними, ибо, по крайней мере у части больных, ЖЭ может быть первым клиническим проявлением, дебютом той или иной сердечной патологии.

- Принципиальным отличием **потенциально злокачественных желудочковых аритмий** от предыдущей категории служит наличие органического заболевания сердца, как причины их возникновения. Чаще всего это различные формы ИБС (наиболее значим перенесенный инфаркт миокарда), поражение сердца при артериальной гипертензии, первичные заболевания миокарда и др. Особое дополнительное значение имеют снижение фракции выброса левого желудочка и симптомы хронической сердечной недостаточности. У этих больных с желудочковой экстрасистолией различных градаций (потенциальным пусковым фактором желудочковых ЖТ и ФЖ) еще не было пароксизмов ЖТ, эпизодов ТЖ или ФЖ, но вероятность их возникновения довольно высока, а риск ВСС характеризуется как существенный. Больные с потенциально злокачественными желудочковыми аритмиями требуют лечения, направленного на снижение летальности, лечения по принципу первичной профилактики ВСС.

- Устойчивые пароксизмы ЖТ, а также пережитые, благодаря успешной реанимации, эпизоды ТЖ или ФЖ (т.е. внезапная аритмическая смерть) у лиц с органическим заболеванием сердца формируют категорию **злокачественных желудочковых аритмий**. Они проявляются наиболее тяжелой симптоматикой в виде сердцебиения, обмороков, клинической картины остановки кровообращения. Прогноз жизни этих больных крайне неблагоприятен, а их лечение должно ставить своими целями не только устранение тяжелых аритмий, но и продление жизни (вторичная профилактика ВСС).

Стратификация риска ВСС и современные принципы ее профилактики, с использованием средств противоаритмического лечения (лекарственного и немедикаментозного), в наибольшей степени разработаны для пациентов, переживших инфаркт миокарда. Однако в своей основе они справедливы и для больных с другими формами сердечной патологии, приводящей к повреждению миокарда, снижению показателей его сократимости, развитию клинических проявлений хронической сердечной недостаточности.

При любых формах проявления желудочковой эктопической активности дисфункция левого желудочка является

важнейшим фактором возрастания риска внезапной смерти. Каждое снижение величины фракции выброса левого желудочка на 5% в диапазоне значений от 40% до 20% сопряжено с возрастанием относительного риска ВСС на 19%.

β-блокаторы входят в стандарты лечения больных, переживших инфаркт миокарда и больных с хронической сердечной недостаточностью, как препараты, увеличивающие продолжительность жизни этих категорий пациентов. Доказано, что ключевую роль в достижении этих результатов играет существенное и достоверное снижение частоты случаев ВСС. По этой причине β-блокаторы должны применяться в лечении всех категорий больных, имеющих повышенный риск внезапной смерти и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике.

3 формы желудочковых тахикардий могут регистрироваться после перенесенного инфаркта миокарда и при других формах поражения сердца: неустойчивая ЖТ, устойчивая ЖТ и остановка сердца вследствие ТЖ и/или ФЖ.

Большинство эпизодов **неустойчивой желудочковой ЖТ** — важного маркера электрической нестабильности миокарда, регистрирующегося с помощью ХМ ЭКГ, протекает без симптомов или малосимптомно. У таких больных, при наличии дисфункции левого желудочка летальность в течение 2 лет составляет 30%, и 50% случаев смерти имеют аритмическую природу. Для уточнения индивидуальной степени риска ВСС таким больным показано проведение внутрисердечного ЭФИ. Относительный риск ВСС возрастает на 63%, если при проведении ЭФИ достигается индукция устойчивого пароксизма ЖТ или ФЖ. На сегодняшний день отсутствуют данные о том, что подавление эпизодов неустойчивой ЖТ, также как и ЖЭ экстрасистолии, с помощью антиаритмических средств, способствует увеличению продолжительности жизни. Использование же в этих целях антиаритмических препаратов I, особенно IC класса, после инфаркта миокарда и при иных формах поражения мышцы сердца, приводящих к снижению фракции выброса левого желудочка или гипертрофии его миокарда [1,5 см и более по данным ЭХО КГ] противопоказано в связи с высоким риском опасных желудочковых аритмогенных эффектов.

Возникновение устойчивого пароксизма ЖТ или остановки сердца вследствие ФЖ вне острой фазы инфаркта миокарда или у пациентов с хронической патологией миокарда иной природы, свидетельствует о формировании хронического аритмогенного субстрата, что сопряжено с высоким риском (до 80% в течение года) рецидива этих угрожающих жизни желудочковых аритмий. Риск ВСС наиболее высок у больных со сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка.

2.3.4. Профилактика внезапной сердечной смерти

Больные, пережившие успешную реанимацию по поводу ФЖ желудочков, а также пациенты с устойчивыми пароксизмами ЖТ, протекающими с нарушениями гемодинамики (при условии, что эти нарушения ритма сердца проявились вне острой фазы инфаркта миокарда или возникли на фоне другой тяжелой хронической патологии сердца) нуждаются в применении автоматических имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), как средств вторичной профилактики ВСС, обеспечивающих у этих категорий больных достоверное снижение летальности, за счет снижения частоты случаев ВСС.

Таким образом, с целью вторичной профилактики ВСС применение ИКД показано:

- больным, пережившим остановку кровообращения, вызванную ФЖ желудочков или ЖТ, после исключения других причин или обратимых факторов;
- больным с органическим поражением сердца и устойчивыми пароксизмами ЖТ, независимо от тяжести их гемодинамических проявлений;
- больным с обмороками неясного происхождения, если при проведении ЭФИ достигается индукция ФЖ или ЖТ с острыми, тяжелыми нарушениями гемодинамики.

Назначение этим больным амиодарона в комбинации с β -блокаторами или соталолом жизненно необходимо, когда применение β -блокаторов не оказывает влияния на течение рецидивирующих пароксизмов ЖТ или ФЖ после выполненной имплантации ИКД. Применение соталолола в этих целях менее эффективно, чем амиодарона.

Назначение амиодарона также показано при наличии пароксизмов ЖТ у больных с признаками дисфункции левого желудочка, если они отказываются от имплантации ИКД или эта операция не может быть выполнена по каким-либо другим причинам. В решении вопросов вторичной профилактики внезапной смерти у больных со злокачественными желудочковыми аритмиями, амиодарон и его комбинированное применение с β -блокаторами являются единственной лекарственной альтернативой ИКД, способной не только предупреждать рецидивы ЖТ, но и увеличивать продолжительность жизни этих пациентов.

Применение ИКД в целях первичной профилактики ВСС в ряде случаев показано и пациентам без спонтанных пароксизмов ЖТ или ФЖ. Такого способа лечения требуют следующие категории больных:

- больные с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35% после инфаркта миокарда (не менее чем через 40 дней), при наличии недостаточности кровообращения II–III функционального класса (ФК), по классификации NYHA, или с ФВЛЖ <30%, в те же сроки после инфаркта миокарда, при наличии недостаточности кровообращения I ФК по NYHA;
- больные с ФВЛЖ <35% на фоне дилатационной кардиомиопатии, при наличии недостаточности кровообращения II–III ФК по NYHA;
- больные с ФВЛЖ <40% после инфаркта миокарда, с эпизодами неустойчивой ЖТ, если при проведении ЭФИ достигается индукция ФЖ или устойчивой ЖТ.

У больных, нуждающихся в первичной профилактике ВСС, ее риск, как и при вторичной профилактике, может быть существенно снижен назначением β -адреноблокаторов, а также амиодарона. Более эффективно комбинированное применение амиодарона и β -адреноблокаторов.

Обязательным условием применения ИКД с целью, как первичной, так и вторичной профилактики ВСС, условием, повышающим эффективность такой профилактики, является оптимальная медикаментозная терапия, способная обеспечить устойчивое клиническое состояние больных. Эта терапия должна проводиться в соответствии с требованиями по лечению сердечнососудистых заболеваний, представленными в соответствующих рекомендациях.

2.4. Диспансерное наблюдение за больными с желудочковыми нарушениями ритма сердца

В специализированном наблюдении врача-кардиолога нуждаются все больные с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Исключение составляют лишь пациенты с теми формами желудочковых аритмий (частая ЖЭ, фасцикулярная левожелудочковая тахикардия, НПЖТ), по поводу которых выполнена успешная радиочастотная катетерная абляция, т.е. достигнуто радикальное излечение от аритмии, при условии отсутствия у этих больных признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы.

Больные с ЖЭ, не имеющие признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и не имеющие показаний к противоаритмическому лечению, должны наблюдаться у кардиолога в связи с тем, что имеющиеся у них нарушения ритма сердца потенциально могут быть первым проявлением той или иной кардиальной патологии, которая на определенном этапе развития может быть своевременно выявлена лишь в условиях такого наблюдения.

Больные с любыми формами проявления желудочковой эктопической активности, которым проводится длительная регулярная противоаритмическая терапия, нуждаются в специализированном наблюдении врача-кардиолога, для оценки эффективности такого лечения, а также его безопасности. Последнее включает в себя оценку наличия или отсутствия аритмогенного действия антиаритмических препаратов, их кардиальных и несердечных побочных эффектов. Другой задачей такого наблюдения является оценка общего клинического состояния пациента, характера клинических проявлений основной сердечной патологии и адекватности ее лечения.

Представленные выше категории больных должны наблюдаться у врача-кардиолога с периодичностью одного раза в 6 месяцев и, в случае необходимости, дополнительно, при любом изменении клинического состояния, требующем изменения лечения.

Все больные, которым проводятся меры профилактики ВСС, вторичной или первичной, с применением ИКД и/или средств антиаритмической терапии должны наблюдаться в условиях медицинских центров, специализирующихся на диагностике и лечении нарушений ритма сердца и имеющих опыт ведения пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. Периодичность наблюдения этих больных в специализированных центрах — один раз в 6 месяцев и, в случае необходимости, дополнительно, при любом изменении клинического состояния, требующем изменения медикаментозного лечения и/или параметров работы ИКД.

2.5. Врожденные желудочковые нарушения ритма сердца

В настоящее время выделяют две основные причины врожденных желудочковых нарушений ритма сердца — так называемую «первичную электрическую болезнь сердца» («primary electric heart disease»), которую обнаруживают у лиц, не имеющих признаков органической патологии сердечно-сосудистой системы, и врожденные структурные заболевания сердца.

Основной причиной генетически детерминированных же-

лудочковых аритмий при «первичной электрической болезни сердца» является дисфункция ионных каналов и насосов, играющих важнейшую роль в процессах деполяризации и реполяризации. Нарушение функции ионных каналов может быть обусловлено мутацией в генах основных порообразующих α -субъединиц, добавочных субъединиц, осуществляющих регуляцию их функции, белков-переносчиков, необходимых для транспортировки молекул, а также вспомогательных белков, опосредующих «встраивание» молекул в биологические мембраны и взаимодействие с клеточными структурами.

В англоязычной литературе данные состояния обозначают также термином «каналопатии» («channelopathies»). К ним относят синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и катехоламин-зависимую полиморфную желудочковую тахикардию. Общими клиническими проявлениями данных заболеваний являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ), чаще полиморфной, преимущественно типа «пируэт» (Torsade de Pointes [TdP]), случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) при отсутствии признаков структурного заболевания сердца и наследственный характер заболевания.

Существует целый ряд наследственных структурных заболеваний сердца, проявляющихся тяжелыми желудочковыми тахикардиями и случаями ВСС, наличие которых может быть ведущим клиническим симптомом заболевания, определяющим прогноз жизни пациента. Наиболее распространёнными из них являются гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, а также аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия правого желудочка (АДПЖ), которая требует отдельного рассмотрения.

2.5.1. Наследственный (врождённый) синдром удлиненного интервала QT

2.5.1.1. Введение

Наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT, в англоязычной литературе — Long QT syndrome — LQTS или LQT) является наиболее частым и наиболее изученным из данных заболеваний, проявляющимся удлинением интервала QT на ЭКГ [при отсутствии других вызывающих это изменение причин], рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями вследствие пароксизмов TdP, а также случаями ВСС.

2.5.1.1.1. Эпидемиология

Распространенность заболевания в популяции составляет около 1:2000 новорождённых. Следует отметить, что эти данные учитывают только случаи «явного» увеличения продолжительности интервала QT, выявленного при регистрации ЭКГ. У некоторых больных симптомы заболевания могут полностью отсутствовать в течение всей жизни и проявляться лишь при возникновении дополнительных факторов, способствующих удлинению интервала QT, например гипокальемии, или при назначении лекарственных препаратов, способных увеличивать длительность интервала QT (см. табл. 11). Кроме того, удлинение интервала QT может носить преходящий характер, следовательно, истинная распространённость данного заболевания в популяции, по-видимому, ещё больше.

2.5.1.1.2. Этиология

Основной причиной СУИQT является дисфункция ионных каналов и насосов, приводящая к увеличению продолжительности фаз реполяризации кардиомиоцитов. Нарушение функции ионных каналов может быть обусловлено мутацией в генах основных порообразующих α -субъединиц, добавочных субъединиц, осуществляющих регуляцию их функции, белков-переносчиков, необходимых для транспортировки молекул, а также вспомогательных белков, опосредующих «встраивание» молекул в биологические мембраны и взаимодействие с клеточными структурами.

2.5.1.2. Классификация и клинические проявления

В табл. 12 представлена генетическая классификация СУИQT: указаны гены, мутации в которых обнаруживают при соответствующих типах заболевания, кодируемые данными генами белки и изменения ионных токов, приводящие к удлинению фаз реполяризации. Следует отметить, что при проведении молекулярно-генетического скрининга больных СУИQT примерно в 25% случаев генетические нарушения не обнаруживают, что позволяет ожидать в дальнейшем выявление новых генетических мутаций, приводящих к возникновению заболевания.

Описаны следующие фенотипические формы СУИQT: синдром Романо-Уорда (Romano-Ward), синдром Джервелла и Ланге-Нильсена (Jervell and Lange-Nielsen), синдром Андресена-Тавила (Andresen-Tawil) и синдром Тимоти (Timothy).

Наиболее распространённая форма заболевания с ауто-сомно-доминантным типом наследования — синдром Романо-Уорда (Romano-Ward), характерными клиническими проявлениями которого являются увеличение продолжительности интервала QT, рецидивирующие синкопальные состояния, чаще всего обусловленные полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) типа пируэт, и наследственный характер заболевания. Более 90% случаев синдрома Романо-Уорда представлены СУИQT 1-го (СУИQT1), 2-го (СУИQT2) и 3-го (СУИQT3) типов, имеющих особенности клинических и электрокардиографических проявлений (табл. 13, рис. 31).

СУИQT1 — наиболее распространённый тип синдрома, обусловленный мутацией в гене KCNQ1, кодирующем α -субъединицу калиевого канала, генерирующего ток I_{Ks} , который является основным током реполяризации при высокой частоте сердечного ритма. Снижение силы I_{Ks} приводит к недосаточному укорочению интервала QT при нарастании частоты сердечных сокращений. По этим причинам больным СУИQT1 характерно возникновение TdP на фоне физической нагрузки (рис. 32) и эмоционального стресса. Особенностью ЭКГ при СУИQT1 является удлиненная и гладкая волна T (см. рис. 31А).

Причиной СУИQT2 является мутация в гене KCNH2, кодирующем α -субъединицу калиевого канала Kv11.1, генерирующего ток I_{Kr} . При СУИQT2 пароксизмы TdP могут возникать как во время нагрузки, так и в покое. Характерным провоцирующим фактором является резкий громкий звук. На ЭКГ больных СУИQT2 регистрируют непротяжённую, двухфазную волну T (см. рис. 31Б).

СУИQT3 является менее распространённой формой заболевания, обусловленной мутацией в гене SCN5A, кодирующем α -субъединицу натриевого канала, что приводит к нарушению инактивации натриевых каналов, продолжающемуся вхож-

Таблица 12. Молекулярно-генетические типы наследственного синдрома удлинённого интервала QT

Фенотип	Тип СУИQT	Тип наследования	Мутантный ген	Кодируемый белок	Изменение ионных токов
Синдром Джервелла и Ланге–Нильсена	LQT-JLN1	AP	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала Kv7.1	Снижение I_{Ks}
	LQT-JLN2	AP	KCNE1	MinK— β -субъединица калиевого канала Kv7.1	Снижение I_{Ks}
Синдром Романо–Уорда	LQT1	AD	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала Kv7.1	Снижение I_{Ks}
	LQT2	AD	KCNH2	α -субъединица калиевого канала Kv11.1	Снижение I_{Kr}
	LQT3	AD	SCN5A	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	Усиление I_{Na}
	LQT4	AD	ANK2	Анкирин В	Снижение $I_{Na,K}$ и I_{Ncx}
	LQT5	AD	KCNE1	MinK— β -субъединица калиевого канала Kv7.1	Снижение I_{Ks}
	LQT6	AD	KCNE2	MIRP1 — β -субъединица калиевого канала Kv7.1	Снижение I_{Kr}
Синдром Андерсена–Тавила	LQT7	AD	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала Kir2.1	Снижение I_{K1}
Синдром Тимоти	LQT8	AP	CACNA1c	α -субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.2	Усиление $I_{Ca,L}$

Примечание: JLN — синдром Джервелла и Ланге–Нильсена, LQT, СУИQT — синдром удлинённого интервала QT; AD — аутосомно-доминантный; AP — аутосомно-рецессивный

дению ионов Na^+ в клетку и увеличению продолжительности реполяризации кардиомиоцитов. TdP у больных СУИQT3 возникают на фоне брадикардии, преимущественно во время сна. Физические нагрузки, напротив, переносятся хорошо и сопровождаются укорочением интервала QT. Характерной особенностью ЭКГ у данных больных является удлинённый сегмент ST с отсроченным началом непродолжительной низкоамплитудной волны T (см. рис. 31B).

Существенно реже встречается аутосомно-рецессивная форма заболевания (синдром Джервелла и Ланге–Нильсена), для которой характерны врождённая нейросенсорная тугоухость, более выраженное увеличение длительности интервала QT и большая частота опасных для жизни желудочковых аритмий. Заболевание обусловлено мутациями в генах *KCNQ1* или *KCNE2*, кодирующих основную и добавочную субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов Kv7.1, приводящими к снижению силы тока I_{Ks} .

Синдром Андерсена–Тавила — редкая форма заболевания, при которой удлинение интервала QT сопровождается

появлением волны U, пароксизмами как полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, так и двунаправленной желудочковой тахикардии. В 60% случаев заболевание обусловлено мутацией в гене *KCNJ2*, кодирующей α -субъединицу калиевых каналов аномального входящего выпрямления Kir2.1, генерирующих ток I_{K1} , сила которого снижается. В 40% случаев генетический дефект в настоящее время обнаружить не удаётся. Характерные экстракардиальные проявления заболевания, такие как, аномалии развития костной системы (низкорослость, микрогнатия, большое расстояние между глазами, низкое расположение ушных раковин, сколиоз, клинодактилия), гипокалемия и периодический калий-зависимый паралич, присутствуют не у всех больных. Синдром Андерсена–Тавила — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, однако семейный характер заболевания прослеживается далеко не всегда, в связи с трудностями диагностики, неспецифическими клиническими проявлениями заболевания и неполной пенетрантностью мутантных генов. До 50% случаев заболевания обусловлены мутацией *de novo*.

Таблица 13. Клиническая характеристика основных типов наследственного синдрома удлинённого интервала QT

Характеристика	СУИQT1	СУИQT2	СУИQT3
Мутантный ген	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
Изменение ионного тока	Снижение I_{Ks}	Снижение I_{Kr}	Усиление I_{Na}
Особенности реполяризации на синусовом ритме	Широкая, симметричная волна T	Низкая амплитуда волны T, двухфазная волна T	Удлинённый изоэлектрический сегмент ST
Факторы, провоцирующие индукцию TdP	Физическая нагрузка, эмоциональный стресс	Резкий громкий звук, эмоциональный стресс (испуг), резкое начало физической нагрузки	Брадикардия (в покое, во сне)
Динамика QTc на нагрузке	Удлинение	Укорочение (нормальная динамика)	Значительное укорочение
Эффективность терапии β -адреноблокаторами	Высокая (более 80%)	Умеренная (около 50%)	Низкая (неизвестна)
Динамика QTc при приёме ААП I класса	Нет	Нет	Укорочение

Примечание: СУИQT — синдром удлинённого интервала QT; TdP — Torsade de Pointes; ААП — антиаритмический препарат

Синдром Тимоти — крайне редкая форма СУИQT, обусловленная мутацией в гене *SCN5A*, кодирующей α -субъединицу кальциевых каналов $CaV1.2$. При данном синдроме отмечают наиболее выраженное удлинение интервалов QT и QTc (до 700 мс), сопровождающееся крайне высоким риском ВСС (средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года). До 60% больных имеет различные врождённые пороки сердца [открытый артериальный проток, тетраду Фалло, открытое овальное окно и дефекты межжелудочковой перегородки] и различные нарушения проводимости (характерны переходящая и постоянная формы АВ блокады II степени с проведением на желудочки 2:1). Среди экстракардиальных проявлений заболевания описаны когнитивные нарушения (задержка психомоторного развития, аутизм), гипогликемия, иммунодефициты, аномалии строения лица (сглаженность носогубной складки, низкое расположение ушных раковин), а также частичное или полное

сращение пальцев кистей и стоп (синдактилия). Синдром Тимоти наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутацией *de novo*.

2.5.1.3. Диагностика

Критерии, применяемые для постановки диагноза наследственного СУИQT, предложенные J.P. Schwarz, представлены в табл. 14.

Наследственный СУИQT диагностируют в случае, если сумма баллов составляет $\geq 3,5$, при наличии подтверждённой молекулярно-генетическими методами мутации, приводящей к увеличению продолжительности интервала QT, при повторной регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTc ≥ 600 мс в случае отсутствия других причин удлинения интервала QT.

Рис. 31. Изменения ЭКГ при различных типах наследственного синдрома удлинённого интервала QT: (А) — широкая гладкая волна T при СУИQT1; (Б) — двухфазная T-волна при СУИQT2; (В) — низкоамплитудная и укороченная T-волна с удлинённым, горизонтальным ST-сегментом при СУИQT3

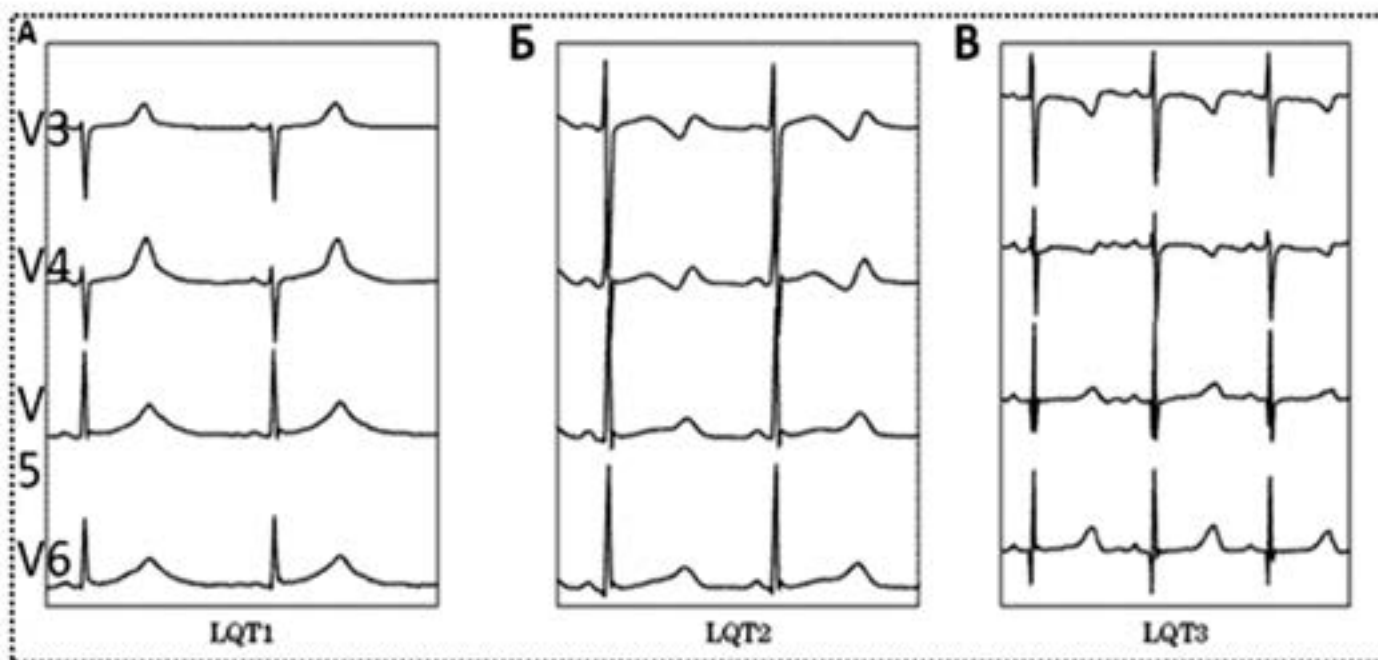
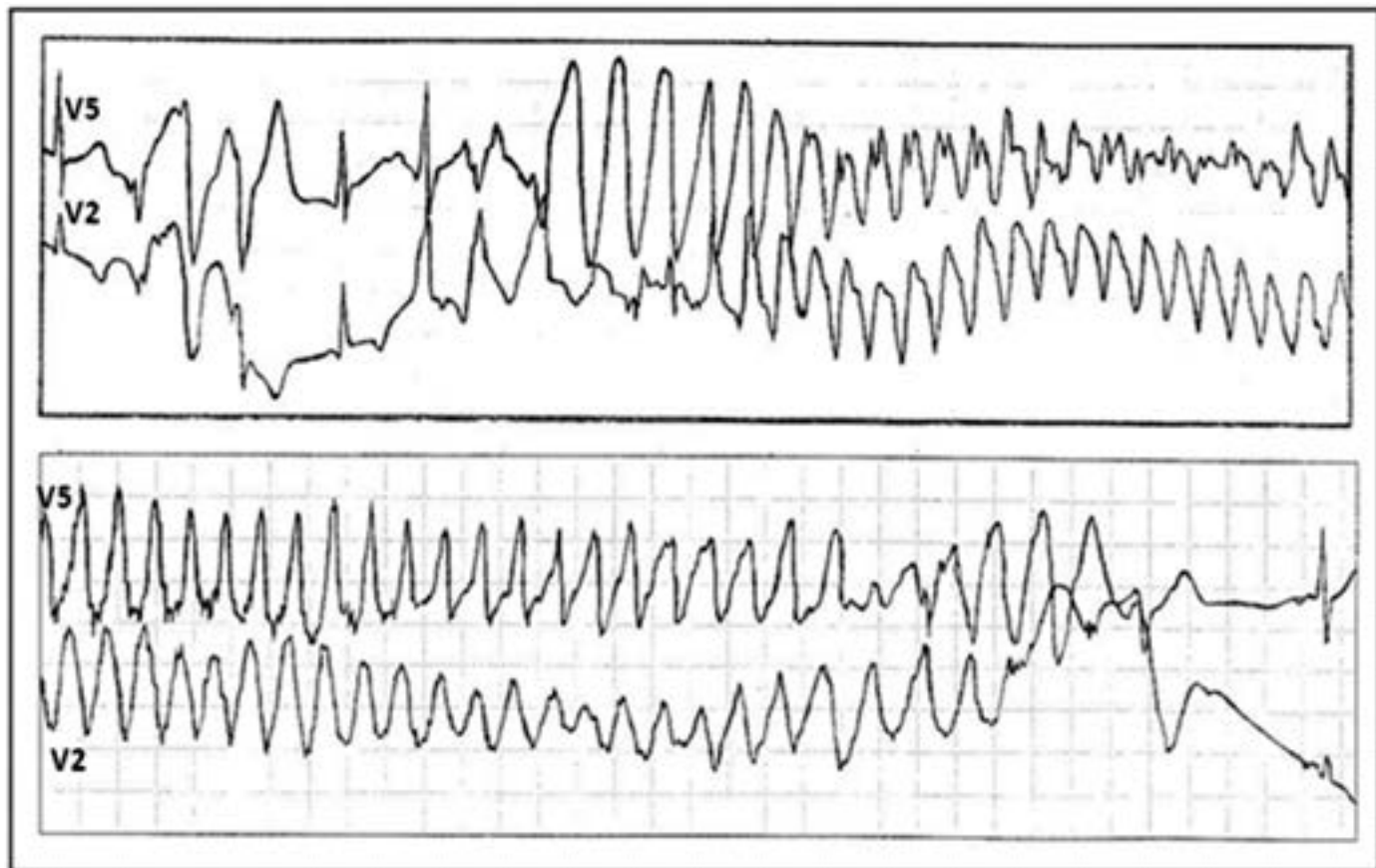


Рис. 32. Развитие пароксизма полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de Pointes на фоне физической нагрузки у больной синдромом Романо-Уорда (фрагмент непрерывной записи суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру)



Диагноз наследственного СУИQT может быть также поставлен при повторной регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTс до 480–499 мс у пациентов с синкопальными состояниями неясного генеза, при отсутствии генетической мутации и других причин удлинения интервала QT.

Методы молекулярно-генетической диагностики имеют большое значение в диагностике СУИQT и определении прогноза больных. При проведении комплексных генетических анализов мутации удаётся обнаружить приблизительно у 75% больных, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз СУИQT.

Проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1/KCNH2* и *SCN5A* (СУИQT 1, 2 и 3-го типов — наиболее распространённые формы заболевания) рекомендовано всем больным, имеющим клинические проявления СУИQT, отягощённый семейный анамнез и удлинение интервала QTс, зарегистрированное на ЭКГ в покое или при проведении провокационных диагностических проб, а также всем пациентам, не имеющим характерных СУИQT симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTс >500 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT.

Проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1/KCNH2* и *SCN5A* может иметь смысл у пациентов, не имеющих характерных СУИQT симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTс >480 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT.

В случае обнаружения у больного СУИQT генетической мутации проведение скрининга, направленного на выявление

этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных этому заболеванию клинических проявлений и изменений ЭКГ.

Поскольку удлинение интервала QT может носить преходящий характер, в диагностике заболевания имеют значение продолжительная регистрация ЭКГ (например, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; данный метод особенно информативен у больных СУИQT 2-го и 3-го типов, поскольку у больных этими формами заболевания наибольшее увеличение длительности интервала QT отмечают обычно в ночное время) и провокационные пробы.

В целях обеспечения безопасности пациента и повышения диагностической значимости, существует ряд требований, которые должны быть учтены при проведении данных диагностических исследований. Поскольку в ходе исследований возможна индукция опасных для жизни нарушений ритма сердца, все провокационные пробы должны проводиться опытным медицинским персоналом при непрерывной регистрации ЭКГ (следует производить мониторирование ЭКГ до полной нормализации индуцированных в ходе исследования изменений ЭКГ, при проведении фармакологических провокационных проб — не менее 30 мин после окончания введения препарата) и систематическом измерении АД больного, в условиях непосредственной доступности необходимого для сердечно-легочной реанимации оборудования [включая дефибриллятор] и возможности незамедлительного вызова врача-реаниматолога. Проведение нагрузочных проб должны осуществлять физически тренированные сотрудники, способные уберечь пациента от падения в случае возникновения гемодинамического коллапса при индукции желудочковых аритмий.

Провокационные пробы далеко не всегда вызывают типичные для конкретного заболевания изменения ЭКГ. Пограничные изменения не должны расцениваться как диагностически значимые. В случае пограничных изменений ЭКГ или отрицательного результата исследования при большой вероятности заболевания (характерная клиническая картина, результаты генетических исследований) целесообразно проведение другой провокационной пробы.

Для выявления СУИQT используют следующие провокационные пробы.

- **Активная ортостатическая проба.** Оценка динамики интервала QT при регистрации ЭКГ в ходе ортостатической пробы обладает диагностической значимостью, позволяя в ряде случаев выявить больных СУИQT. После перехода в вертикальное положение отмечается умеренное увеличение частоты синусового ритма, при этом у здоровых пациентов длительность интервала QT уменьшается, а у больных СУИQT (особенно 2-го типа) продолжительность интервала QT уменьшается менее существенно, не изменяется или увеличивается.

- **Проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле.** Наиболее информативна оценка длительности интервала QT в период восстановления. Длительность интервала QTc >445 мс в конце периода восстановления (спустя 4 минуты после окончания нагрузки) характерна для больных СУИQT 1-го и 2-го типов. При этом длительность интервала QTc <460 мс в начале периода восстановления позволяет отличить больных СУИQT 2-го типа от больных СУИQT 1-го типа.

- **Фармакологические провокационные пробы.**

— Проба с адреналином (эпинефрином). Позволяет выявить больных СУИQT1, поскольку при этой форме заболевания при проведении инфузии адреналина отмечается парадоксальное увеличение длительности интервала QT. Предложены 2 протокола проведения данной пробы: протокол Шимицу (Schimizu), в ходе которого вслед за болюсным введением

осуществляется кратковременная инфузия адреналина, и протокол Мейо (Mayo), в соответствии с которым осуществляется внутривенная инфузия постепенно увеличиваемой дозы адреналина. Оба этих протокола обладают сопоставимыми чувствительностью и специфичностью, хорошо переносятся и редко сопровождаются нежелательными реакциями. Проба расценивается как положительная при увеличении длительности интервала QT >30 мс на фоне инфузии адреналина в дозе до 0,1 мкг/кг в мин. Следует отметить, что правильное измерение длительности QT на фоне инфузии адреналина часто затруднено изменениями морфологии зубцов Т, особенно если при этом регистрируются высокоамплитудные волны U. Сопутствующий прием β-адреноблокаторов снижает диагностическую значимость пробы. Среди нежелательных реакций, возникающих на фоне инфузии адреналина, необходимо упомянуть артериальную гипертензию и индукцию опасных для жизни нарушений ритма. Диагностическое исследование должно быть прекращено при повышении систолического АД >200 мм рт.ст. (или при меньших значениях в случаях, если артериальная гипертензия сопровождается выраженными клиническими проявлениями), возникновении рецидивирующих неустойчивых пробежек или индукции устойчивого пароксизма ЖТ. В случае возникновения клинически значимых нежелательных эффектов целесообразно применение короткодействующих β-адреноблокаторов, вводимых внутривенно.

— Проба с аденозином. Больным СУИQT характерно увеличение продолжительности интервалов QT >410 мс и QTc >490 мс, регистрируемые во время минимальной частоты сердечных сокращений при индуцированной аденозином брадикардии. В настоящее время диагностическая значимость данной пробы изучена на ограниченном количестве больных генетически подтвержденным СУИQT, поэтому интерпретация полученных в ходе исследования результатов требует осторожности.

Таблица 14. Диагностические критерии наследственного синдрома удлиненного интервала QT (в соответствии с изменениями 2006 г.)

Критерий	Баллы
Электрокардиографические критерии:	
QTc >480 мс;	3
QTc 460–470 мс;	2
QTc 450–459 мс (умужчин);	1
зарегистрированная тахикардия типа «пируэт»;	2
альтернация волны Т;	1
наличие зазубренной волны Т в отведении III;	1
частота сердечных сокращений ниже соответствующей возрасту больного	0,5
Клинические проявления заболевания:	
обмороки, провоцируемые физической нагрузкой или эмоциональным стрессом;	2
потеря сознания в покое;	1
врожденная глухота	0,5
Семейный анамнез:	
наличие диагностированного СУИQT у члена семьи больного;	1
внезапная смерть в семье больного в возрасте <30 лет	0,5

Примечание: СУИQT — синдром удлиненного интервала QT

2.5.1.4. Дифференциальная диагностика

СУИQT следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и вазовагальных обмороков, а также от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики между врождённой и приобретёнными формами СУИQT, которые могут быть вызваны целым рядом факторов, приводящих к замедлению процессов реполяризации миокарда желудочков. К ним относятся:

- брадикардия, обусловленная дисфункцией синусового узла или АВ блокадой;
- гипотиреоз;
- нарушения электролитного обмена (гипокалемия, гипомagnesия) вследствие применения диуретиков или патологии надпочечников (синдром Конна), а также профузной диареи или неукротимой рвоты;
- нарушения белкового питания (длительное «диетическое» голодание, нервная анорексия, парентеральное питание и др.);
- острый инфаркт миокарда;
- внутричерепное кровоизлияние
- интоксикация фосфорорганическими соединениями;
- приём лекарственных препаратов (перечень препаратов, удлиняющих интервал QT, представлен в табл. 11).

2.5.1.5. Лечение

2.5.1.5.1. Общие рекомендации

Все пациенты должны быть хорошо информированы о своём заболевании, в том числе его наследственном характере и риске заболевания у детей, и получить общие рекомендации, направленные на уменьшение риска развития TdP и ВСС.

• Полное исключение приёма лекарственных препаратов, вызывающих увеличение продолжительности интервала QT (см. табл. 11). По мере накопления клинической информации и внедрения в практику новых лекарственных препаратов данный перечень претерпевает изменения. Постоянно обновляемая информация о лекарственных препаратах, способных увеличивать продолжительность интервала QT, представлена на сайте <http://www.azcert.org>.

• Избегать ситуаций, способных вызывать электролитные нарушения (неконтролируемый приём мочегонных и гормональных препаратов, голодание, обезвоживание, пищевые отравления, сопровождающиеся профузной рвотой или диареей и др.).

• По возможности избегать пусковых факторов, которые могут провоцировать индукцию TdP (спортивные нагрузки, особенно плавание; эмоциональный стресс, громкие звуки и пр.).

2.5.1.5.2. Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия является основой лечения наследственного СУИQT. Постоянный приём β -адреноблокаторов показан всем больным наследственным СУИQT, включая подтверждённых бессимптомных носителей мутации, даже при отсутствии у них на ЭКГ удлинения интервалов QT/QTc (за исключением абсолютных противопоказаний к приёму препаратов, например, тяжёлого течения бронхиальной астмы). В настоящее время отсутствуют данные, указывающие на более высокую эффективность какого-либо из β -адреноблокаторов в профилактике рецидивов TdP у больных наследственным

СУИQT. Выбор лекарственного препарата, подбор его дозы и определение режима приёма осуществляются индивидуально. В целях уменьшения риска побочных эффектов препарата и для удобства больных предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -адреноблокаторам с большой длительностью действия. Пациентов следует обязательно информировать о том, что длительное отсутствие рецидивов TdP на фоне лечения ни в коем случае не должно быть расценено в качестве повода прекратить приём препарата. В случае необходимости прекращения приёма β -адреноблокаторов должно быть осуществлено постепенно, предпочтительно под контролем медицинского персонала, поскольку резкое прекращение лечения может сопровождаться «синдромом отмены», на фоне которого риск индукции TdP особенно высок.

Антиаритмические препараты I класса (блокаторы натриевых каналов, предпочтительно IV класса: мексилетин [в России в настоящее время не зарегистрирован], фенитоин) могут быть использованы в качестве средства «второй линии» при частых рецидивах TdP у больных врождённым СУИQT с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), при недостаточной эффективности β -адреноблокаторов или невозможности их приёма в связи с абсолютными противопоказаниями или тяжёлыми побочными эффектами лечения. В настоящее время опыт эффективного применения этих препаратов ограничен лишь больными СУИQT3. В качестве критерия, указывающего на потенциальную эффективность планируемого долгосрочного лечения предложено уменьшение длительности интервала QTc на 40 мс и более после перорального приёма антиаритмического препарата I класса.

2.5.1.5.3. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным СУИQT, пережившим остановку сердца, а также пациентам, у которых приступы TdP продолжают рецидивировать, несмотря на систематический приём β -адреноблокаторов. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора не избавляет больного наследственным СУИQT от необходимости приёма β -адреноблокаторов и ни в коем случае не должна рассматриваться в качестве альтернативы медикаментозной терапии.

Следует подчеркнуть, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора для профилактики ВСС без предшествующей оценки эффективности лечения β -адреноблокаторами не показана больным СУИQT за исключением пациентов высокого риска. На неблагоприятный прогноз болезни указывает выраженное увеличение длительности QTc >500 мс (особенно высокий риск у больных с увеличением длительности QTc >600 мс), сохраняющаяся на фоне приёма β -адреноблокаторов альтернация зубцов T на ЭКГ, ранние клинические проявления заболевания — приступы потери сознания, пароксизмы TdP в возрасте до 7 лет, а также результаты молекулярно-генетических исследований (подтверждение наиболее злокачественных форм заболевания — синдрома Джервелла и Ланге–Нильсена или синдрома Тимоти—, наличие двух и более генетических мутаций или обнаружение генетических мутаций, сопряжённых с более высоким риском TdP и ВСС). ВСС родственника больного наследственным СУИQT при отсутствии других факторов риска не является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

2.5.1.5.4. Левосторонняя шейная симпатическая денервация

Процедуру левосторонней шейной симпатической денервации осуществляют левым надключичным доступом. В опытных медицинских центрах применяют минимально инвазивные методики. Данная процедура может быть использована в случаях невозможности назначения β -адреноблокаторов или недостаточной эффективности медикаментозной терапии, а также при наличии абсолютных/относительных противопоказаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора или отказе пациента от инвазивного вмешательства.

2.5.1.6. Профилактика

Комплекс профилактических мероприятий, рекомендуемых больным СУИQT, включает полное исключение приёма лекарственных препаратов, вызывающих увеличение продолжительности интервала QT (см. табл. 11), предотвращение ситуаций, способных вызывать электролитные нарушения (неконтролируемый приём мочегонных и гормональных препаратов, голодание, обезвоживание, пищевые отравления, сопровождающиеся профузной рвотой или диареей и др.) и избегание факторов, которые могут провоцировать индукцию TdP (спортивные нагрузки, особенно плавание; эмоциональный стресс, громкие звуки и пр.).

Поскольку СУИQT — наследственное заболевание, первым и единственным проявлением которого может быть ВСС, необходимо обследование всех близких родственников больного, а также проведение селективного молекулярно-генетического скрининга, в случае обнаружения у больного СУИQT генетической мутации.

2.5.1.7. Диспансерное наблюдение

Все больные СУИQT должны находиться под постоянным наблюдением кардиолога в специализирующихся на лечении врождённых желудочковых аритмий медицинских центрах.

Пациенты с ИКД должны проходить регулярный телеметрический контроль имплантированного устройства с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год).

2.5.2. Синдром Бругада

2.5.2.1. Введение

Синдром, характеризующийся ЭКГ признаками блокады правой ножки пучка Гиса с элевацией точки J и сегмента ST в правых прекардиальных отведениях и проявляющийся клинически рецидивирующими синкопальными состояниями, а также случаями ВСС, которая наступает чаще у лиц мужского пола в возрасте 30–40 лет, описан P. Brugada и J. Brugada в 1992 г. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом характерна неполная пенетрантность генетических изменений.

Желудочковые тахикардии, (преимущественно полиморфная, крайне редко — мономорфная) характеризующиеся высоким риском трансформации в фибрилляцию желудочков, являются основным клиническим проявлением синдрома Бругада. Характерно их возникновение в покое, во время ночного сна (рис. 33), что делает более вероятным их выявление с помощью ХМ ЭКГ, а не при стандартной записи ЭКГ. Одним из клинических проявлений, сопровождающих эти аритмические события, могут быть эпизоды хриплого (агонального) дыха-

ния во сне. Желудочковые тахикардии могут провоцироваться лихорадочными состояниями, а также рядом лекарственных препаратов (см. табл. 17). Симптомы заболевания проявляются обычно у взрослых, а средний возраст возникновения случаев ВСС составляет 41 ± 15 лет. Кроме того, при синдроме Бругада чаще чем в общей популяции регистрируют случаи суправентрикулярных тахиаритмий.

2.5.2.1.1. Эпидемиология

Распространённость заболевания в общей популяции в настоящее время неизвестна. Существенно чаще оно встречается в странах Юго-Восточной Азии (Азиатско-Тихоокеанский регион), где его распространённость достигает 0,5–1:1000. Синдром Бругада (Brugada Syndrome, BrS) выявляется у лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, у мужчин встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин, что, предположительно, обусловлено большей силой кратковременного выходящего тока ионов калия I_{to} (одного из токов, участвующих в формировании синдрома) и действием более высоких концентраций тестостерона.

2.5.2.1.2. Этиология

Синдром Бругада вызывают генетические мутации, приводящие к уменьшению силы входящих натриевого (I_{Na}) и кальциевого ($I_{Ca,L}$) токов или увеличению силы выходящих калиевых токов ($I_{to,f}$, I_{Ks} , $I_{K,ATP}$).

2.5.2.2. Классификация

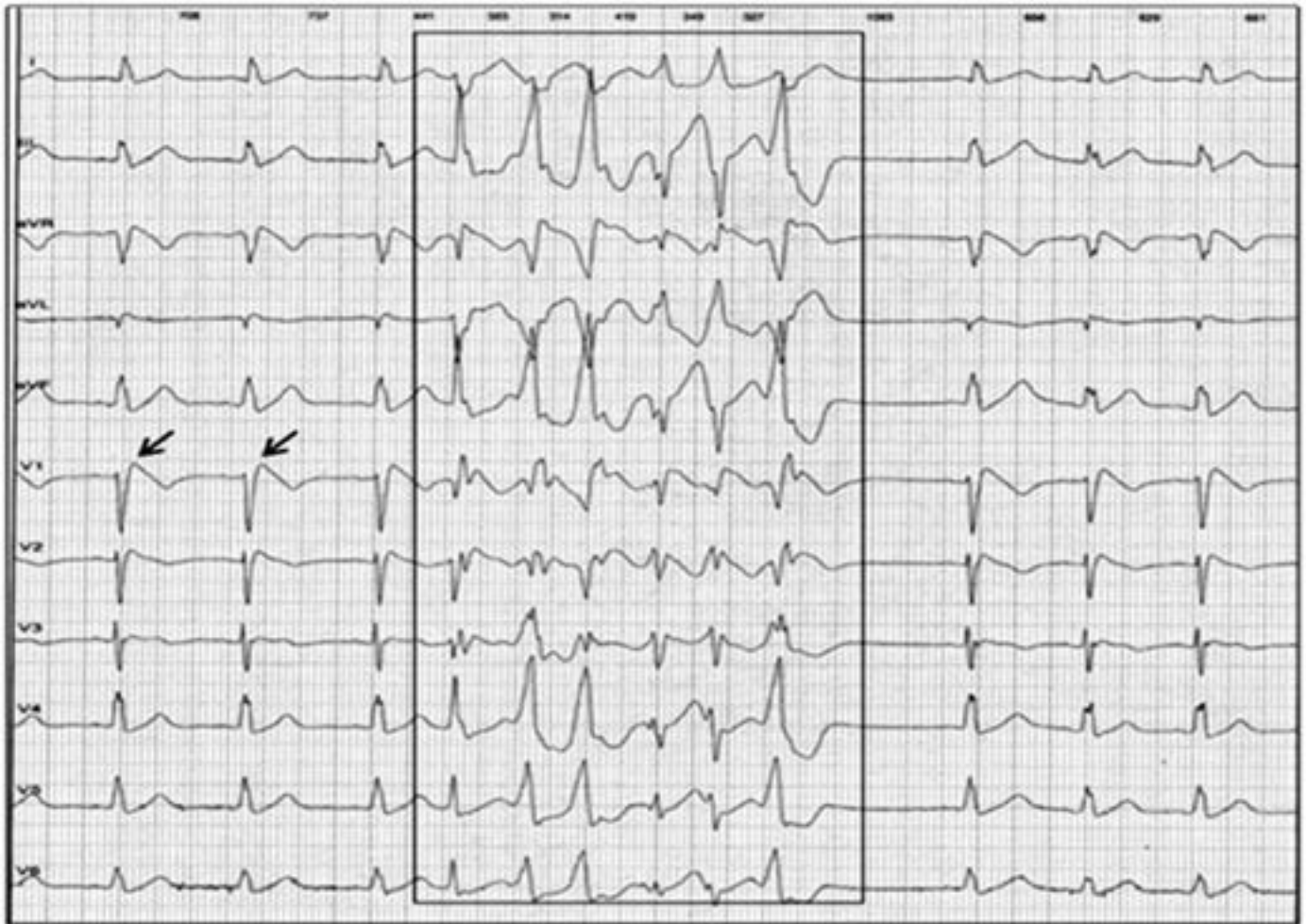
В настоящее время известны 12 генетических вариантов синдрома, они представлены в табл. 15. Молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить мутации приблизительно у 1/3 больных с явными клинико-инструментальными проявлениями синдрома Бругада, что указывает на генетическую гетерогенность заболевания и позволяет предполагать открытие большого числа новых, не известных в настоящее время мутаций, в будущем. Наиболее распространены мутации гена SCN5A, которые обнаруживают почти у 30% пациентов.

2.5.2.3. Диагностика

Основной диагностики синдрома Бругада является регистрация патогномичных данному заболеванию изменений сегмента ST на ЭКГ при отсутствии структурного заболевания сердца и других состояний, при которых могут быть зарегистрированы подобные изменения ЭКГ (указаны далее). На основании характера изменений конечной части желудочкового комплекса выделяют три ЭКГ-типа феномена Бругада (табл. 16, рис 14).

Регистрацию ЭКГ следует также проводить, располагая электроды правых прекардиальных отведений (V1–V2) выше стандартной позиции, вплоть до II межреберья. Выявление патогномичных изменений ЭКГ в этих позициях имеет такую же диагностическую значимость, как и при стандартном расположении электродов. Изменения конечной части желудочкового комплекса, характерные для синдрома Бругада, могут иметь переходящий характер. Поэтому в тех случаях, когда имеющиеся записи ЭКГ не несут в себе признаков, в полной мере укладывающихся в диагностические критерии, но есть основание предполагать наличие синдрома Бругада, целесообразно проведение диагностических провокационных лекарственных проб с использованием блокаторов натриевых

Рис. 33. Неустойчивый пароксизм (выделен рамкой) полиморфной желудочковой тахикардии (частота сердечных сокращений 160–180 уд./мин.). Холтеровская мониторинговая запись ЭКГ в 12 отведениях у больной синдромом Бругада



Время возникновения пароксизма — 23 часа. Стрелками в отведении V1 указана элевация точки J в сокращениях синусового ритма.

каналов, вводимых внутривенно, — аймалина (в дозе 1 мг/кг; в России не зарегистрирован) или прокаинамида (в дозе 10 мг/кг), позволяющих в части случаев «обнажить» признаки этого синдрома. Фармакологические провокационные пробы должны проводиться опытным медицинским персоналом при мониторинговании ЭКГ больного и обязательной возможности организации реанимационных мероприятий в случае индукции опасных для жизни желудочковых аритмий под влиянием вводимых препаратов.

В соответствии с изменёнными диагностическими критериями, для постановки диагноза синдрома Бругада необходима регистрация на ЭКГ спонтанной или индуцированной лекарственными препаратами элевации сегмента ST по типу «свода» (тип 1) хотя бы в одном из правых прекардиальных отведений (V1–V2) при расположении электродов в типичном месте или установке их во II межреберье.

Методы молекулярно-генетической диагностики также имеют значение для диагностики заболевания, однако генетические мутации у больных синдромом Бругада удаётся обнаружить лишь приблизительно в 30% случаев, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз синдрома Бругада. В случае обнаружения у больного синдромом Бругада генетической мутации проведение скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных этому заболеванию

изменений ЭКГ. Проведение молекулярно-генетических исследований лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2 и 3 типов, при отсутствии у них клинических проявлений синдрома Бругада и отягощённого по ВСС семейного анамнеза в настоящее время не рекомендовано.

2.5.2.4. Дифференциальная диагностика

Синдром Бругада следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и вазо-вагальных обмороков, а также от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца.

Необходимо также отметить, что схожие с синдромом Бругада изменения ЭКГ могут быть выявлены при целом ряде патологических состояний. Причинами «бругадоподобных» изменений ЭКГ могут быть:

- атипичная блокада правой ножки пучка Гиса;
- гипертрофия левого желудочка;
- феномен ранней реполяризации желудочков;
- острый коронарный синдром;
- аневризма левого желудочка;
- стенокардия Принцметала;
- острый перикардит;
- гемоперикард;
- тромбоэмболия лёгочной артерии;
- расслаивающая аневризма аорты;

Таблица 15. Молекулярно-генетические типы синдрома Бругада

Тип	Мутантный ген	Кодируемый белок	Изменение ионных токов
BrS1	SCN5A	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	Снижение I_{Na}
BrS2	GPD1L	Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа-подобный фермент, взаимодействующий с натриевыми каналами и регулирующий их функцию	Снижение I_{Na}
BrS3	CACNA1c	α -субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.2	Снижение $I_{Ca,L}$
BrS4	CACNB2b	β -субъединица кальциевого канала L-типа	Снижение $I_{Ca,L}$
BrS5	SCN1B	β 1-субъединица натриевого канала	Снижение I_{Na}
BrS6	KCNE3	MiRP2— β -субъединица калиевого канала Kv7.1	Повышение $I_{to,f}$
BrS7	SCN3B	β 3-субъединица натриевого канала	Снижение I_{Na}
BrS8	KCNJ8	α -субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов Kir6.1	Повышение $I_{K,ATP}$
BrS9	CACNA2D1	α 2/ δ 1-субъединица кальциевого канала L-типа	Снижение $I_{Ca,L}$
BrS10	KCND3	α -субъединица калиевого канала Kv4.3	Повышение $I_{K; Ito,f}$
BrS11	MOG1	Белок клеточного ядра, регулирующий биосинтез и транспортировку α -субъединиц натриевых каналов	Снижение I_{Na}
BrS12	SLMAP	Белок, связанный с саркоплазматической мембраной кардиомиоцитов, регулирующий функцию натриевых каналов	Снижение I_{Na}

Таблица 16. ЭКГ-типы феномена Бругада

Изменения ЭКГ	Элевация по типу «свода»		Элевация по типу «спинки седла»	
	Тип 1	Тип 2	Тип 2	Тип 3
Элевация точки J	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
Волна Т	Отрицательная	Положительная или двухфазная	Положительная	Положительная
Конечная часть сегмента ST	Постепенное снижение	Элевация ≥ 1 мм	Элевация ≥ 1 мм	Элевация < 1 мм

Примечание: 1 мм = 0,1 мВ

- электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия);
- гипотермия/гипертермия;
- аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия правого желудочка;
 - механическая компрессия выносящего тракта правого желудочка (например, опухоль органов средостения);
 - передозировка трициклических антидепрессантов;
 - кокаиновая интоксикация;
 - различные заболевания центральной и вегетативной нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние; геморрагический инсульт; атаксия Фридриха);
 - мышечная дистрофия Дюшена–Беккера.

2.5.2.5. Лечение

2.5.2.5.1. Общие рекомендации

Все больные синдромом Бругада должны получить подробную информацию о своём заболевании, его наследственном характере, и комплекс рекомендаций, направленных на минимизацию риска ВСС. Поскольку лихорадочные состояния способствуют возникновению опасных для жизни нарушений ритма сердца, всем больным синдромом Бругада рекомендовано незамедлительное применение жаропонижающих средств при повышении температуры. Также рекомендовано избегать экзогенной гипертермии (например, посещения парных).

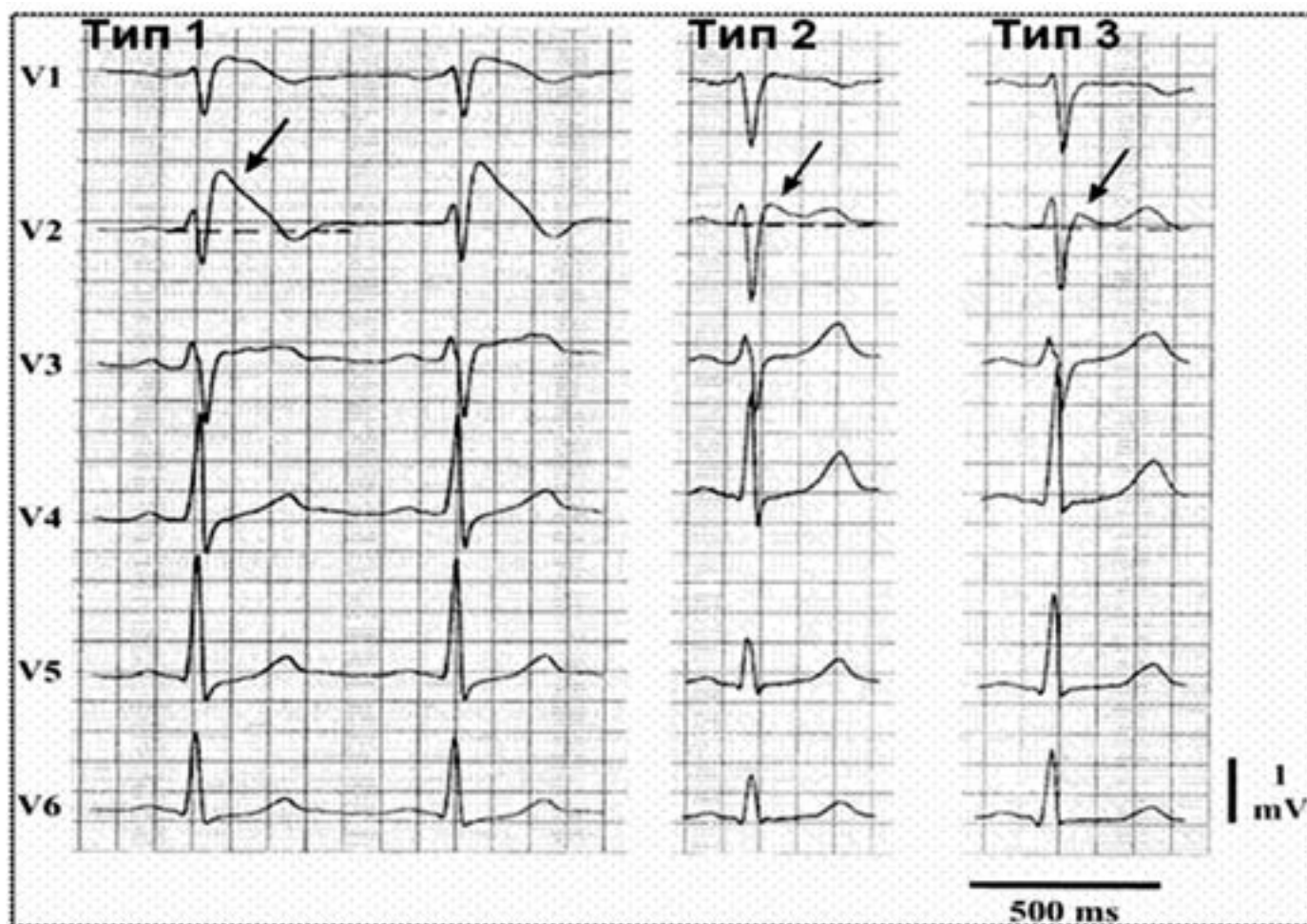
Пациентам с синдромом Бругада следует избегать приёма потенциально аритмогенных лекарственных препаратов, представленных в табл. 17. Постоянно обновляемый перечень этих препаратов также представлен на сайте <http://brugadadrugs.org>.

2.5.2.5.2. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является единственным методом, позволяющим статистически достоверно уменьшить риск ВСС больных синдромом Бругада. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам, пережившим ВСС, больным, имеющим документированные устойчивые пароксизмы ЖТ или эпизоды ФЖ, а также в случае клинических проявлений, наиболее вероятно, обусловленных возникновением опасных для жизни аритмий.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора не показана пациентам с ЭКГ-феноменом Бругада, не имеющим клинических проявлений заболевания. В этом случае для оценки риска ВСС и возможного выявления бессимптомных желудочковых нарушений ритма сердца целесообразно проведение комплекса инструментальных исследований, включающего внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Невозможность индукции желудочковых аритмий в ходе этого исследования указывает на низкий риск развития ВСС.

Рис. 34. ЭКГ-типы Синдрома Бругада. Стрелками указана точка J. Элевация более 2 мм



2.5.2.5.3. Медикаментозное лечение

Лекарственные препараты, подавляющие ток калиевый ток I_{to} или активирующие токи I_{Na} и I_{Ca} потенциально могут быть эффективны у больных синдромом Бругада. Систематический приём хинидина (препарат в России не зарегистрирован) рекомендован пациентам с ИКД при частых рецидивах желудочковых аритмий. Применение этого препарата целесообразно и для подавления наджелудочковых аритмий, если таковые имеются. Хинидин должен назначаться в тех случаях, когда имеются противопоказания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора или когда больные категорически отказываются от имплантации этого устройства. Описано эффективное применение изопроterenола (препарат в России не зарегистрирован) для купирования непрерывно рецидивирующих желудочковых аритмий, приводящих к частому срабатыванию ИКД («электрическому шторму») у больных синдромом Бругада.

2.5.2.6. Профилактика

Профилактические мероприятия, рекомендуемые больным синдромом Бругада, включают полное исключение приёма противопоказанных им лекарственных препаратов (см. табл. 17), незамедлительный приём жаропонижающих лекарственных препаратов при повышении температуры, а также отказ от посещения бани, сауны и других парных.

Поскольку синдром Бругада — наследственное заболевание, первым и единственным проявлением которого может быть ВСС, необходимо обследование всех близких родствен-

ников больного, а также проведение селективного молекулярно-генетического скрининга, в случае обнаружения у больного синдромом Бругада генетической мутации.

2.5.2.7. Диспансерное наблюдение

Все больные синдромом Бругада должны находиться под постоянным наблюдением кардиолога в специализирующихся на лечении врождённых желудочковых аритмий медицинских центрах.

Пациенты с ИКД должны проходить регулярный телеметрический контроль имплантированного устройства с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год).

2.5.3. Катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия

2.5.3.1. Введение

Катехоламин-зависимая полиморфная ЖТ (Catecholaminergic ventricular tachycardia; CPVT) — наследственное заболевание, проявляющееся пароксизмами полиморфной или двунаправленной ЖТ, возникающими на фоне физической нагрузки или эмоционального стресса (рис. 35), нередко протекающими с потерей сознания. Заболевание характеризуется злокачественным течением и высоким риском ВСС при отсутствии адекватного лечения. Первые симптомы могут проявиться в возрасте от 2 до 36 лет (в среднем, в 8 лет). В 30–33% случаев в семейном анамнезе встречаются случаи ВСС в младенчестве. У 60% больных развивается хотя бы один обморок в возрасте до 40 лет.

Таблица 17. Перечень лекарственных препаратов, противопоказанных больным синдромом Бругада

Класс лекарственных препаратов	Препараты, применение которых противопоказано (отмечена аритмогенность)	Препараты, применения которых желательно избегать
Антиаритмические препараты:	Аймалин; флекаинид; плисикаинид; прокаинамид; пропафенон; аллапинин*; этацизин*	Амиодарон; цибензолин; дизопирамид; лидокаин [^] ; пропранолол; верапамил
Психотропные препараты	Амитриптилин; кломипрамин; дезипрамин; препараты лития; локсапин; нортриптилин; окскарбазепин трифторперазин	Карбамазепин; циамемазин; досулепин; доксепин; флуоксетин; флувоксамин; имипрамин; мапротилин; пароксетин; префеназин; фенитоин; тиоридазин
Анестетики и анальгетики	Бупивакаин; прокаин; пропофол	Кетамин; Трамадол
Другие препараты	Ацетилхолин; алкоголь (токсичные дозы); кокаин; эргоновин	Деменгидринат; дифенгидрамин; эдрофоний; индапамид; метоклопрамид; ферфенадин/фексофенадин

Примечания: * — данные препараты отсутствуют в перечне на сайте <http://brugadadrugs.org>, однако они включены в перечень на основании их основного механизма действия — блокирования натриевых каналов; [^] — применение лидокаина в качестве местного анестетика представляется безопасным, особенно при использовании небольших доз препарата в сочетании с адреналином

2.5.3.1.1. Эпидемиология

Истинная распространённость заболевания в общей популяции неизвестна, поскольку вне приступа у больных на ЭКГ отсутствуют какие-либо специфические изменения. По некоторым данным, она может достигать 1:10 000.

2.5.3.1.2. Этиология

Катехоламин-зависимая полиморфная ЖТ является следственным заболеванием, обусловленным нарушениями внутриклеточного обмена ионов Ca²⁺ вследствие мутаций генов RyR2 и CASQ2.

У 30–35% больных мутации в генах RyR2 и CASQ2 отсутствуют, что указывает на генетическую гетерогенность заболевания и позволяет ожидать обнаружение новых мутаций, приводящих к возникновению заболевания, в дальнейшем. Описаны случаи обнаружения у больных катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ мутаций в генах KCNJ2, ANK2, TRDN и CALM1.

2.5.3.2. Классификация

Описаны два генетических типа катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ (табл. 18).

Первый тип заболевания обнаруживают у 65% пациентов.

Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному принципу и обусловлена мутациями гена райнодинового рецептора (Ryanodine receptor — RyR2). Этот рецептор является внутриклеточным кальциевым каналом, расположенным на мембране саркоплазматического ретикулаума. Его дефект ведет к нарушению кальциевого гомеостаза, что сопровождается возникновением поздних постдеполяризаций, инициирующих развитие ЖТ.

Второй тип катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ обнаруживают у 3–5% больных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному принципу и обусловлено мутациями гена, кодирующего кальсеквестрин (calsequestrin — CASQ2) — белок, играющий роль основного кальциевого резервуара в саркоплазматическом ретикулауме кардиомиоцитов.

2.5.3.3. Диагностика

Проведение нагрузочной пробы на тредмиле или велоэргометре позволяет индуцировать пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии у многих больных. При этом характерно появление и постепенное, по мере нарастания нагрузки, увеличение желудочковой эктопической активности вплоть до индукции устойчивого пароксизма ЖТ или серии «пробежек» ЖТ. В некоторых случаях при невозможности проведения пробы с физической нагрузкой применяют фармакологиче-

Рис. 35. Эпизоды катехоламин-зависимой полиморфной желудочковой тахикардии из 16 комплексов (А), 10 комплексов (Б), 11 комплексов (С), с частотой 260–307 уд./мин, зарегистрированные при суточном мониторинровании ЭКГ по Холтеру во время эмоционального стресса (напряженный разговор по телефону) у больного 36 лет

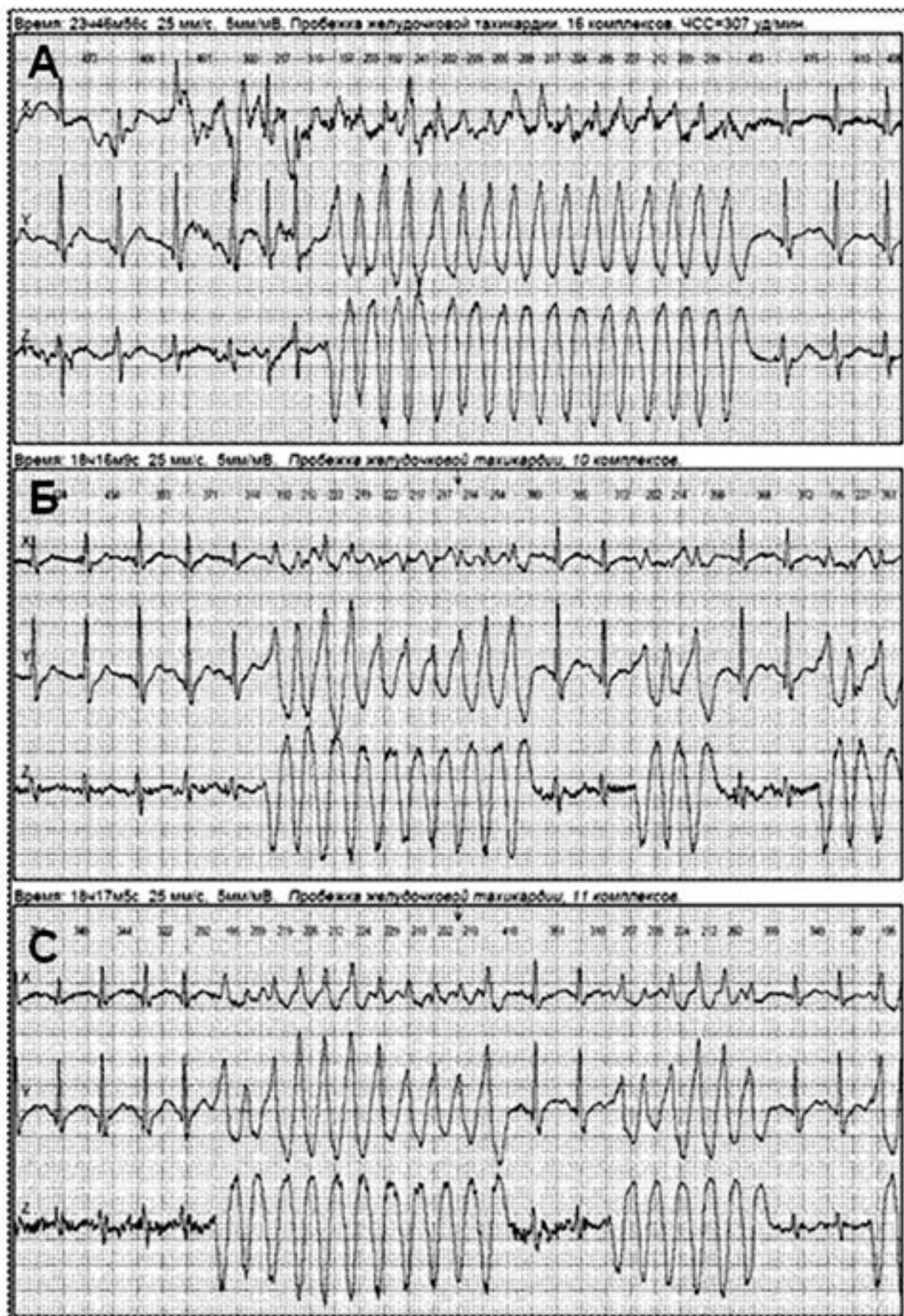


Таблица 18. Молекулярно-генетическая классификация катехоламин-зависимой желудочковой тахикардии

Тип	Ген	Кодируемый белок	Наследование	Распространённость
CPVT1	RyR2	Райнодиновый рецептор	Аутосомно-доминантное	65%
CPVT2	CASQ2	Кальсеквестрин	Аутосомно-рецессивное	3–5%

Примечание: CPVT — катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*)

ские провокационные пробы с адреналином или изопротеренолом. Большим катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ характерна также индукция суправентрикулярных аритмий на фоне активации адренергических влияний.

Важную роль в диагностике заболевания может играть длительное мониторирование ЭКГ с помощью переносных устройств и имплантируемых петлевых регистраторов.

Внутрисердечное ЭФИ при катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ обычно неинформативно.

Молекулярно-генетические методы играют важную роль в диагностике заболеваний. Анализы на обнаружение мутаций в генах RyR2 и CASQ2 рекомендованы всем больным катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ и пациентам, клинические проявления которых с большой вероятностью могут быть обусловлены этим заболеванием, особенно при отягощённом семейном анамнезе. В случае обнаружения у больного патогномичной генетической мутации проведение скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

2.5.3.4. Дифференциальная диагностика

Катехоламин-зависимую полиморфную ЖТ следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и вазо-вагальных обмороков, а также от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца.

2.5.3.5. Лечение

2.5.3.5.1. Общие рекомендации

Больные катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ должны быть информированы об опасности и наследственном характере своего заболевания. Все пациенты должны получить общие рекомендации прекратить занятия профессиональным спортом и избегать провоцирующих желудочковые аритмии физических нагрузок и эмоционального стресса.

2.5.3.5.2. Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия является основой лечения данного заболевания. Всем больным показан постоянный приём β -адреноблокаторов, не обладающих внутренней симпатомиметической активностью. Для предупреждения рецидивов аритмии обычно требуются большие дозы препаратов, подбор которых должен осуществляться индивидуально. Для оценки эффективности проводимого лечения целесообразны повторные провокационные пробы с физической нагрузкой. На эффективность проводимого лечения указывает невозможность повторной индукции пароксизмов ЖТ и других проявлений желудочковой эктопической активности высоких градаций (парной ЖЭ, желудочковой бигеминии и «пробежек» ЖТ).

Недостаточная приверженность пациентов к терапии яв-

ляется основной причиной рецидивов пароксизмов ЖТ. Все больные должны быть информированы об опасности резкого прекращения лечения β -адреноблокаторами в связи с высоким риском возникновения опасных для жизни аритмий на фоне синдрома отмены.

Имеются ограниченные данные об эффективности верапамила и флеканида (в России не зарегистрирован) в профилактике рецидивов этой формы ЖТ. Данные препараты могут быть использованы совместно с β -адреноблокаторами в случаях недостаточной эффективности последних, однако их назначение требует большой осторожности.

2.5.3.5.3. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным, у которых пароксизмы ЖТ продолжают рецидивировать на фоне лечения β -адреноблокаторами, а также больным катехоламин-зависимой ЖТ, пережившим остановку сердца (ВСС). В случае если больной пережил остановку сердца до назначения ему β -адреноблокаторов, учитывая злокачественное течение заболевания, рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора и назначение медикаментозного лечения. Все больные катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ с ИКД должны получать медикаментозную терапию в полном объёме. Следует отметить, что болезненные разряды ИКД провоцируют выброс катехоламинов, что может способствовать непрерывному рецидивированию ЖТ, поэтому целесообразно программирование более длительных временных интервалов между наносимыми устройством разрядами.

2.5.3.5.4. Левосторонняя шейная симпатическая денервация

Получены весьма ограниченные и предварительные данные об эффективности левосторонней шейной симпатической денервации при катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ. Процедура целесообразна при недостаточной эффективности β -адреноблокаторов или при наличии противопоказаний к их применению. Отдалённые результаты применения этого метода лечения при данном заболевании пока не получены.

2.5.3.5.6. Профилактика

В целях уменьшения риска возникновения ЖТ пациентам рекомендуется прекратить занятия профессиональным спортом и избегать провоцирующих желудочковые аритмии физических нагрузок и эмоционального стресса.

Поскольку катехоламин-зависимая полиморфная ЖТ — наследственное заболевание, первым и единственным проявлением которого может быть ВСС, необходимо обследование всех близких родственников больного, а также проведение селективного молекулярно-генетического скрининга, в случае обнаружения у больного катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ генетической мутации.

2.5.3.7. Диспансерное наблюдение

Все больные катехоламин-зависимой полиморфной ЖТ должны находиться под постоянным наблюдением кардиолога в специализирующихся на лечении врождённых желудочковых аритмий медицинских центрах.

Пациенты с ИКД должны проходить регулярный телеметрический контроль имплантированного устройства с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год).

2.5.4. Синдром укороченного интервала QT

2.5.4.1. Введение

Синдром укороченного интервала QT (Short QT Syndrome; ShortQTS) является редким заболеванием, распространённость которого в популяции в настоящее время неизвестна. Связь укороченного интервала QT с пароксизмами мерцательной аритмии и фибрилляцией желудочков впервые описана I. Gussak в 2000 г.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются синкопальные состояния, обусловленные пароксизмами ЖТ, что сопровождается повышенным риском ВСС, случаи которой описаны у больных всех возрастных групп. Достаточно часто заболевание проявляется также пароксизмами мерцательной аритмии.

Наследование заболевания осуществляется по аутосомно-доминантному типу.

2.5.4.1.1. Эпидемиология

Распространённость заболевания в популяции неизвестна.

2.5.4.1.2. Этиология

Укорочение интервала QT вызывают мутации в генах калиевых каналов, приводящие к усилению генерируемых ими токов K^+ , укорочению длительности фазы реполяризации потенциала действия и уменьшению продолжительности рефрактерных периодов возбудимых тканей сердца, что сопровождается уменьшением длины волны возбуждения, предрасполагающем к возникновению аритмий по механизму re-entry.

2.5.4.2. Классификация

Описаны 3 молекулярно-генетических типа синдрома (табл. 19). Данные мутации обнаруживают лишь у 20% больных синдромом укороченного интервала QT.

2.5.4.3. Диагностика

Характерными изменениями ЭКГ при данном синдроме являются уменьшение продолжительности интервалов QT/QTc и высокий симметричный зубец T в правых прекардиальных отведениях (рис. 36). Описывают также проявления обратной частотной зависимости величины интервала QT — укорочение этого показателя при снижении частоты сердечного ритма.

В настоящее время диагностически значимой считается

продолжительность $QTc \leq 330$ мс.

Диагноз синдрома укороченного интервала QT также правомочен при продолжительности $QTc < 360$ мс в тех случаях, когда выявлена генетическая мутация, и/или семейный анамнез отягощён случаями ВСС, и/или синдром укороченного интервала QT установлен у родственников больного, а также у тех лиц, которые пережили ВСС при отсутствии у них органического поражения сердца.

Проведение ЭФИ бессимптомным больным имеет значение в стратификации риска ВСС. Исследование позволяет подтвердить укорочение эффективных рефрактерных периодов миокарда предсердий и желудочков, который обычно составляет 120–180 мс. Индукция ФЖ и ФП при проведении ЭФИ регистрируется при этом заболевании в 90% случаев.

В настоящее время рутинное проведение молекулярно-генетических исследований для диагностики заболевания не рекомендовано. Целесообразно проведение селективных молекулярно-генетических исследований близких родственников больного при обнаружении у него патогномичной данному заболеванию мутации.

2.5.4.4. Дифференциальная диагностика

Синдром укороченного интервала QT следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и вазо-вагальных обмороков, а также от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца.

2.5.4.5. Лечение

В целях профилактики ВСС рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора всем больным, пережившим остановку сердца, а также пациентам с документированными пароксизмами ЖТ. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть целесообразна при семейном анамнезе, отягощённом случаями ВСС. При выборе устройства предпочтение следует отдавать аппаратам с дополнительными алгоритмами дискриминации во избежание т.н. «немотивированных» разрядов ИКД вследствие ошибочного восприятия им высокоамплитудной T-волны как волны R.

В случае частых рецидивов ЖТ и ФЖ у больных с ИКД возможно использование препаратов, удлиняющих интервал QT — хинидина (в России не зарегистрирован) и соталола.

2.5.4.6. Профилактика

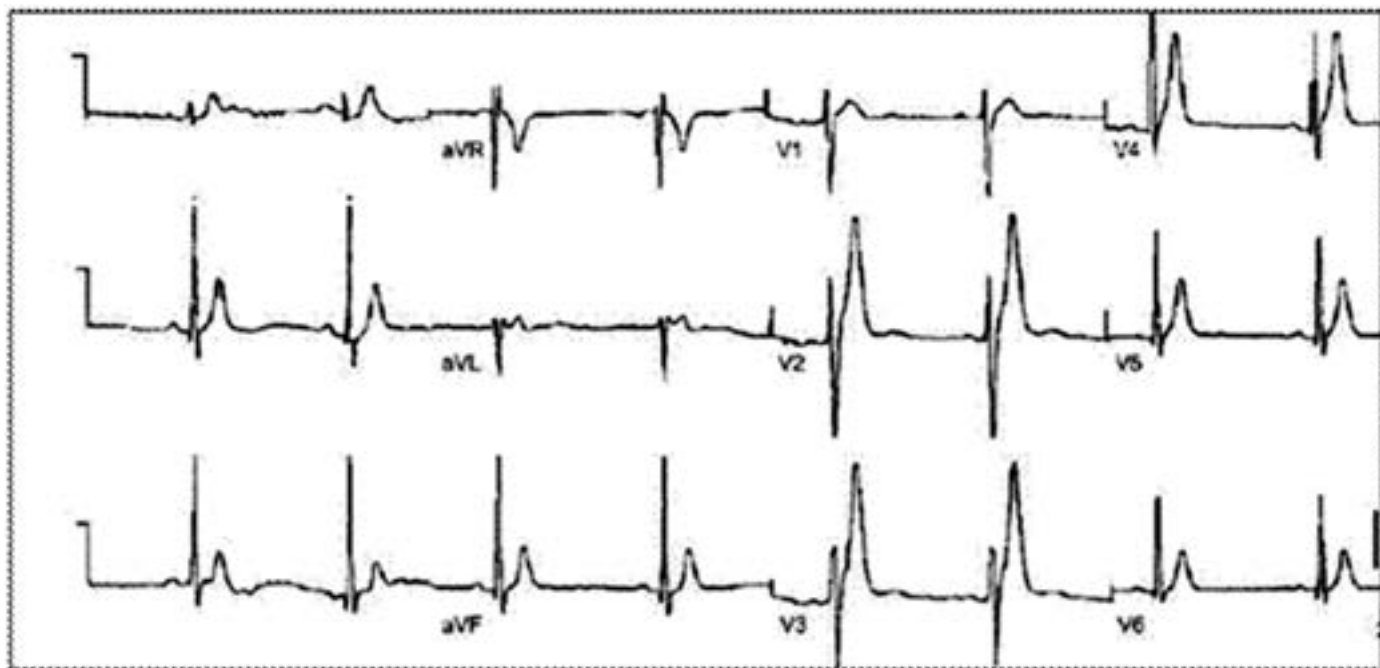
Комплекс профилактических мероприятий при данном заболевании не разработан.

Поскольку синдром укороченного интервала QT — наследственное заболевание, первым и единственным проявлением которого может быть ВСС, необходимо обследование всех близких родственников больного, а также проведение селективного молекулярно-генетического скрининга, в случае обнаружения у больного синдромом укороченного интервала QT генетической мутации.

Таблица 19. Молекулярно-генетическая классификация синдрома укороченного интервала QT

Тип	Ген	Кодируемый белок	Изменение ионного тока
ShortQTS1	KCNH2	α -субъединица калиевого канала Kv11.1	Усиление I_{Kr}
ShortQTS2	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала Kv7.1	Усиление I_{Ks}
ShortQTS3	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала Kir2.1	Усиление I_{K1}

Рис. 36. ЭКГ пациента с синдромом укороченного интервала QT. Высокоамплитудные симметричные зубцы Т в V2-V4. QT = 220 мс



2.5.4.7. Диспансерное наблюдение

Все больные синдромом укороченного интервала QT должны находиться под постоянным наблюдением кардиолога в специализирующихся на лечении врождённых желудочковых аритмий медицинских центрах.

Пациенты с ИКД должны проходить регулярный телеметрический контроль имплантированного устройства с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год).

2.5.5. Аритмогенная дисплазия—кардиомиопатия правого желудочка

2.5.5.1. Введение

АДПЖ— генетически детерминированное заболевание сердца, которому характерно замещение миокарда преимущественно правого желудочка (ПЖ) жировой и соединительной тканями. Наиболее типична локализация патологического процесса в так называемом «треугольнике дисплазии», включающем субтрикуспидальные отделы правого желудочка, его верхушку и выносящий тракт. Клинически заболевание проявляется нарушениями ритма сердца — ЖЭ и ЖТ, сопровождающимися высоким риском ВСС у лиц молодого возраста (АДПЖ является одной из ведущих причин ВСС в возрасте до 30 лет).

2.5.5.1.1. Эпидемиология

Распространённость заболевания в общей популяции составляет около 1:2500–1:5000, при этом следует отметить неоднородность географического распределения и более высокую частоту выявления АДПЖ в некоторых регионах. Заболевание несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 2,7:1).

2.5.5.1.2. Этиология

Наследственная природа заболевания подтверждается приблизительно в 30% случаев. Характерен аутосомно-до-

минантный тип наследования, с различной пенетрантностью генетических признаков.

Наиболее часто болезнь обусловлена мутациями в генах десмосомальных белков — плакоглобина(JUP), десмоплакина(DSP), плакофиллина-2 (PKP2), десмоглеина-2 (DSG2) и десмоколлина-2 (DSC2).Нарушения десмосомальных контактов снижает устойчивость кардиомиоцитов к механическим воздействиям (сокращение и растяжение) и потенцирует гибель клеток. Мутация в гене TMEM43, кодирующем трансмембранный белок 43 (Transmembrane protein 43), который участвует в регуляции транскрипции других генов и организации пространственной структуры клеточного ядра, обладает очень высокой пенетрантностью, проявляется быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и сопровождается очень высоким риском ВСС.

Описаны аутосомно-рецессивные типы наследования АДПЖ, которым характерно сочетание кардиомиопатии с пальмарно-плантарной кератодермией и изменениями волос,которые также обусловлены мутациями генов десмосомальных белков. К ним относят болезнь Наксос и синдром Карваджала (при котором в патологический процесс вовлечён левый желудочек).

2.5.5.2. Клинические проявления и классификация

Клинические проявления АДПЖ могут быть обусловлены как нарушениями ритма сердца, так и прогрессирующей сердечной недостаточностью. Выделяют следующие варианты клинического течения АДПЖ:

- *скрытый*, при котором ВСС может быть единственным проявлением заболевания;
- *аритмический*, которому характерны ЖЭ и ЖТ, исходящие из правого желудочка, с морфологией комплексов QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- *проявляющийся сердечной недостаточностью*, преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием нарушений ритма сердца.

АДПЖ — прогрессирующее заболевание, в клиническом течении которого выделяют следующие стадии.

- *Начальная субклиническая стадия*, во время которой проявления заболевания отсутствуют.
- *Стадия «электрических» проявлений*, во время которой имеющиеся у пациентов структурные поражения ещё не приводят к снижению систолической функции миокарда, но могут способствовать возникновению нарушений ритма сердца и ВСС.
- *Стадия правожелудочковой недостаточности* развивается по мере прогрессирования заболевания, при большем объёме зоны поражения миокарда правого желудочка.
- *Терминальная стадия*, проявляющаяся бивентрикулярной недостаточностью, симптомы которой могут быть полностью аналогичны дилатационной кардиомиопатии.

2.5.5.3. Диагностика

Диагностика АДПЖ часто представляет большую трудность в связи с возможным отсутствием симптомов, особенно на начальном этапе развития болезни, и неспецифичностью клинических проявлений заболевания. АДПЖ диагностируют на основании комплексной оценки клинической картины и результатов инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Современные диагностические критерии АДПЖ включают комплексную оценку клинической картины заболевания и результатов методов лабораторной и инструментальной диагностики (ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, молекулярно-генетических исследований, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, рентгеноконтрастной вентрикулографии правого желудочка и эндомиокардиальной биопсии). Они представлены в табл. 20.

Для постановки диагноза АДПЖ необходимо наличие 2-х больших критериев или 1-го большого и 2-х малых критериев или 4-х малых критериев.

Таблица 20. Диагностические критерии аритмогенной дисплазии-кардиомиопатии правого желудочка

Группа признаков	Большие критерии	Малые критерии
Семейный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие АДПЖ у близких родственников (I линии) при подтверждении диагноза в соответствии с нынешними критериями; • Наличие АДПЖ у близких родственников (I линии) при подтверждении диагноза по данным патоморфологического исследования (post mortem на аутопсии или биоматериала, полученного при проведении какого-либо хирургического вмешательства). 	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие АДПЖ у близких родственников (I линии) при невозможности подтверждения этого диагноза в соответствии с нынешними диагностическими критериями; • ВСС близкого родственника (I линии) в возрасте до 35 лет, которая могла быть обусловлена АДПЖ; • Подтверждённый в соответствии с нынешними критериями или на основании патологоанатомического исследования диагноз АДПЖ у родственников II линии.
Результаты генетических исследований	Выявление у пациента генетической мутации, связь которой с развитием АДПЖ доказана	Отсутствуют
Выявленные нарушения ритма сердца	Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией комплексов QRS по типу БЛНПГ и направлением электрической осивверх (желудочковый комплекс типа QS в отведениях II, III, aVF и с преобладанием зубца R в отведении aVL).	<ul style="list-style-type: none"> • Неустойчивая или устойчивая ЖТ, исходящая из выносящего тракта ПЖ, морфологией БЛНПГ и направлением электрической оси вниз (желудочковый комплекс типа QS в отведении aVL и с преобладанием зубца R в отведениях II, III, aVF) или её неизвестным направлением; • Более 500 ЖЭ в сутки по данным Холтеровского мониторирования.
ЭКГ-признаки нарушения деполяризации и проводимости сердца, регистрируемые на синусовом ритме	Эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием QRS и началом Т в прекардиальных отведениях, чаще V1–V3 (рис. 37).	<ul style="list-style-type: none"> • Поздние потенциалы желудочков, определенные как минимум по 1 из 3 параметров на сигнал-усреднённой ЭКГ, при длительности QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ; • Фильтрированная длительность QRS (fQRS) ≥ 114 мс; • Длительность низкоамплитудного сигнала (≤ 40 мкВ) конечной части QRS ≥ 38 мс; • Среднее квадратичное вольтажа конечных 40 мс QRS < 20 мкВ; • Длительность конечной активации желудочков, измеренной от низшей точки зубца S до окончания QRS, включая R' в отведениях V1–V3 ≥ 55 мс
ЭКГ-признаки нарушения реполяризации, регистрируемые на синусовом ритме	Отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях (V1–V3) с возможным распространением на другие грудные отведения у пациентов старше 14 лет при отсутствии полной БЛНПГ (рис. 37) с увеличением длительности QRS ≥ 120 мс.	<ul style="list-style-type: none"> • Отрицательные зубцы Т в отведениях V1–V2 у пациентов старше 14 лет, не имеющих полной БЛНПГ или в отведениях V4, V5 или V6; • Инверсия зубцов Т в отведениях V1, V2, V3 и V4 у пациентов старше 14 лет, имеющих полную БЛНПГ.

Таблица 20. Диагностические критерии аритмогенной дисплазии-кардиомиопатии правого желудочка

Группа признаков	Большие критерии	Малые критерии
Нарушения общей и локальной сократимости миокарда ПЖ по данным визуализирующих методик	Эхокардиография	
	<p>Нарушения локальной сократимости миокарда ПЖ (акинезия, дискинезия) или аневризма ПЖ и один из следующих признаков (измерение в конечную диастолу):</p> <ul style="list-style-type: none"> • размер выносящего тракта ПЖ по парастеральной длинной оси ≥ 32 мм (при нормализации по площади поверхности тела ≥ 19 мм/м²); • размер выносящего тракта ПЖ по короткой оси ≥ 36 мм (при нормализации по площади поверхности тела ≥ 21 мм/м²); • планиметрическая фракция выброса ПЖ $\leq 33\%$. 	<p>Нарушения локальной сократимости миокарда ПЖ (акинезия, дискинезия) и один из следующих признаков (измерение в конечную диастолу):</p> <ul style="list-style-type: none"> • размер выносящего тракта ПЖ по парастеральной длинной оси 29–31 мм (при нормализации по площади поверхности тела 16–18 мм/м²); • размер выносящего тракта ПЖ по короткой оси 32–35 мм (при нормализации по площади поверхности тела 18–20 мм/м²); • планиметрическая фракция выброса ПЖ 34–40%.
	Магнитно-резонансная томография	
	<p>Нарушения локальной сократимости миокарда (акинезия, дискинезия) или асинхронное сокращение ПЖ и один из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • соотношение конечного диастолического размера ПЖ к площади поверхности тела ≥ 110 мл/м² (мужчины) или ≥ 100 мл/м² (женщины); • Фракция выброса ПЖ $\leq 40\%$ 	<p>Нарушения локальной сократимости миокарда (акинезия, дискинезия) или асинхронное сокращение ПЖ и один из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • соотношение конечного диастолического размера ПЖ к площади поверхности тела 100–109 мл/м² (мужчины) или 90–99 мл/м² (женщины); • Фракция выброса ПЖ 41–45%.
	Рентгено-контрастная вентрикулография	
	Нарушения локальной сократимости миокарда ПЖ (акинезия, дискинезия) или аневризма ПЖ.	
Данные эндомикардиальной биопсии	Остаточные (residual) кардиомиоциты составляют $<60\%$ от общего количества клеток при морфометрическом анализе ($<50\%$ при подсчете) с фиброзным замещением миокарда, при наличии или отсутствии жирового замещения миокарда хотя бы в 1 биоптате свободной стенки ПЖ.	Остаточные (residual) кардиомиоциты составляют 60–75% от общего количества клеток при морфометрическом анализе (50–65% при подсчете) с фиброзным замещением миокарда, при наличии или отсутствии жирового замещения миокарда хотя бы в 1 биоптате свободной стенки ПЖ.

Примечание: АДПЖ — аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия правого желудочка; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

В связи с высокой генетической гетерогенностью заболевания и различной пенетрантностью генов, значение молекулярно-генетических методов исследования в диагностике заболевания относительно невелико, поскольку лишь у небольшого количества пациентов удаётся выявить известные на сегодняшний день мутации. В случае обнаружения у больного АДПЖ генетической мутации проведение селективного генетического скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем его близким родственникам.

2.5.5.4. Дифференциальная диагностика

В случае преобладания клинических проявлений сердечной недостаточности, АДПЖ следует дифференцировать от других врождённых структурных заболеваний сердца и первичных заболеваний миокарда (врождённых пороков сердца,

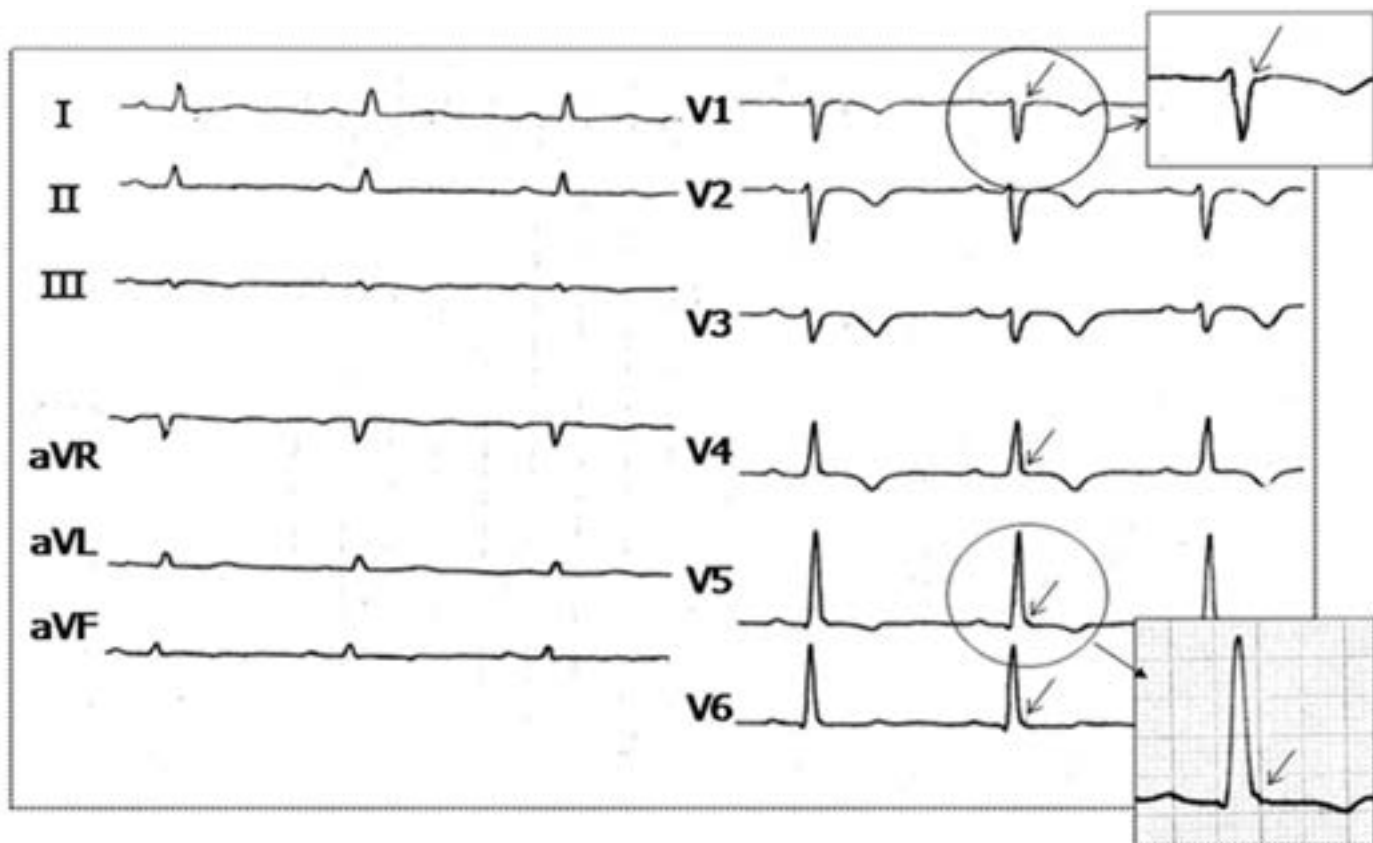
кардиомиопатий). В случае возникновения клинических проявлений в более зрелом возрасте возможна необходимость исключения диагноза ИБС.

Аритмический вариант клинического течения заболевания, проявляющийся рецидивирующими обмороками, необходимо дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, в том числе и от других врождённых желудочковых нарушений ритма сердца.

2.5.5.5. Лечение

Лечение АДПЖ включает профилактику ВСС (табл. 21) и лечение сердечной недостаточности, осуществляемое по общим для этого заболевания принципам.

Рис 37. ЭКГ больного АДПЖ. Отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях V1–V5. Стрелками указаны эпсилон-волны



2.5.5.5.1. Общие рекомендации

Все больные АДПЖ должны быть хорошо информированы о своём заболевании, его потенциальной наследуемости, прогрессирующем течении, необходимости систематического наблюдения у кардиолога, а также соблюдения комплекса общих мероприятий, направленных на минимизацию риска ВСС. Спортивные нагрузки могут способствовать возникновению опасных для жизни аритмий, кроме того они повышают механическую нагрузку на миокард желудочков, что может ускорять темпы прогрессирования заболевания, вот почему профессиональные занятия спортом противопоказаны как больным АДПЖ, так и носителям генетических мутаций, не имеющим клинических проявлений.

2.5.5.5.2. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является единственным эффективным методом профилактики ВСС у больных АДПЖ. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана всем больным АДПЖ с документированными пароксизмами ЖТ и всем больным АДПЖ, пережившим ВСС, в связи с высокой вероятностью рецидивов опасных для жизни аритмий.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора также рекомендована всем больным с подтверждённым диагнозом АДПЖ при возникновении у них синкопальных состояний, в отсутствии других явных причин развития приступов потери сознания (поскольку наиболее вероятная их причина — гемодинамически не стабильная ЖТ или ФЖ) и при индукции ЖТ во время внутрисердечного ЭФИ.

Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики ВСС у больных АДПЖ опре-

делены менее четко. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть рекомендована больным с выраженным нарушением систолической функции правого желудочка, пациентам с вовлечением в патологический процесс миокарда обоих желудочков, а также при наличии спонтанных неустойчивых пробежек ЖТ.

2.5.5.5.3. Медикаментозное лечение

Поскольку АДПЖ — структурное заболевание сердца, назначение антиаритмических препаратов, особенно I класса, может существенно увеличивать риск ВСС. В настоящее время к применению при АДПЖ рекомендованы только β -адреноблокаторы, амиодарон и соталол.

Приём β -адреноблокаторов для первичной и вторичной профилактики ВСС показан всем больным с подтверждённым диагнозом АДПЖ.

Назначение соталола или амиодарона целесообразно при частых рецидивах ЖТ у больных АДПЖ с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. Выбор антиаритмического препарата должен осуществляться индивидуально, с учётом отрицательного инотропного эффекта соталола и большой вероятности развития несердечных побочных эффектов при длительном лечении амиодароном. Последнее особенно важно при необходимости назначения препарата молодым больным.

2.5.5.5.4. Радиочастотная абляция

В настоящее время применение РЧА при АДПЖ ограничено группой больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и рецидивирующими пароксизмами ЖТ, при неэффективности у них медикаментозной антиаритмической терапии. В ряде случаев у больных АДПЖ оказывается эффективной РЧА эпикардиальным доступом, что может

Таблица 21. Рекомендации по профилактике внезапной смерти у больных аритмогенной дисплазией-кардиомиопатией правого желудочка

Категория больных		Факторы риска	Рекомендации
Диагностированная АДПЖ	Высокий риск ВСС	<ul style="list-style-type: none"> • Пережитая остановка сердца; • документированные устойчивые пароксизмы ЖТ / эпизоды ФЖ; • синкопальные состояния (исключен неаритмический генез) 	<ul style="list-style-type: none"> • Имплантация кардиовертера-дефибриллятора необходима; • постоянный приём β-адреноблокаторов; • общие рекомендации (ограничение нагрузок); • систематическое наблюдение
	Умеренный риск ВСС	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженное снижение систолической функции правого желудочка; • поражение миокарда обоих желудочков; • неустойчивые пробежки ЖТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть целесообразна; • постоянный приём β-адреноблокаторов; • общие рекомендации (ограничение нагрузок); • систематическое наблюдение
	Низкий риск ВСС	Все остальные больные с верифицированным диагнозом АДПЖ, не имеющие факторов высокого и умеренного риска	<ul style="list-style-type: none"> • Имплантация кардиовертера-дефибриллятора не показана; • постоянный приём β-адреноблокаторов; • общие рекомендации (ограничение нагрузок); • систематическое наблюдение
Бессимптомные носители патогномоничных АДПЖ генетических мутаций			<ul style="list-style-type: none"> • Общие рекомендации (ограничение нагрузок); • систематическое наблюдение

Примечания: АДПЖ — аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия правого желудочка; ВСС — внезапная сердечная смерть; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков

быть связано с большей глубиной наносимых воздействий и большей толщиной формирующегося рубца, а также с тем, что у больных АДПЖ циклы re-entry чаще локализованы в субэпикардиальных слоях миокарда.

Инвазивные вмешательства у больных АДПЖ сопряжены с большими техническими трудностями, обусловленными необходимостью идентификации аритмогенной зоны, гемодинамической нестабильностью индуцируемых ЖТ и риском перфорации поражённой стенки правого желудочка в ходе процедуры. Они должны выполняться в специализированных медицинских центрах, персонал которых имеет достаточный опыт проведения таких вмешательств.

2.5.5.6. Профилактика

В целях уменьшения риска ВСС и замедления темпов прогрессирования заболевания больным АДПЖ и бессимптомным носителям генетических мутаций рекомендуется прекратить занятия профессиональным спортом и избегать интенсивных физических нагрузок.

Поскольку в ряде случаев первым и единственным проявлением АДПЖ оказывается ВСС, необходимо обследование всех близких родственников больного (независимо от наличия или отсутствия и степени выраженности клинических проявлений заболевания), а также проведение селективного молекулярно-генетического скрининга, в случае обнаружения у больного АДПЖ патогномоничной генетической мутации.

2.5.5.7. Диспансерное наблюдение

Учитывая прогрессирующий характер заболевания, все больные АДПЖ (вне зависимости от формы и тяжести за-

болевания), а также выявленные бессимптомные носители мутаций должны находиться под систематическим наблюдением кардиолога в специализирующихся на лечении желудочковых нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности медицинских центрах с регулярным ежегодным проведением комплекса инструментальных обследований, включающего регистрацию ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, нагрузочную пробу и эхокардиографическое исследование, а при необходимости — МРТ сердца.

Пациенты с ИКД должны проходить регулярный телеметрический контроль имплантированного устройства с рекомендованной им периодичностью (но не реже одного раза в год).

3. БРАДИАРИТМИИ: ДИСФУНКЦИЯ СИНУСОВОГО УЗЛА, ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ

3.1. Определение и классификация

Термин брадиаритмии объединяет разнородную группу нарушений ритма сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов, регулярных и нерегулярных, или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов. Они включают в себя два важнейших симптомокомплекса: дисфункцию синусового узла (ДСУ) и предсердно-желудочковые (ПЖБ), включая внутрижелудочковые (ВЖБ) блокады. Термин синдром слабости синусового узла (СССУ) является равноценным ДСУ, но предполагает наличие клинической симптоматики брадикардии.

Дисфункцию синусового узла условно подразделяют на возникшую от внутренних причин, предполагая органическое поражение синусового узла (СУ), и от внешних причин, связанных с влиянием внешних факторов (автономные влияния, действие лекарственных препаратов и др.) при отсутствии органического поражения СУ. К ДСУ относят устойчивую синусовую брадикардию, остановки СУ и синоатриальные (СА) блокады, персистирующую фибрилляцию и трепетание предсердий с низкой частотой желудочковых сокращений при отсутствии медикаментозной урежающей терапии, синдром тахикардии-брадикардии, и хронотропную несостоятельность. Синоатриальную блокаду подразделяют на СА блокаду I степени (удлинение времени СА проведения), СА блокаду II степени тип I (прогрессивное увеличение времени СА проведения с последующей блокадой импульса в СА зоне) и тип II (периодическое блокирование импульсов в СА зоне без предшествующего увеличения времени СА проведения), а так же далекозашедшую СА II степени (блокирование каждого второго или нескольких синусовых импульсов подряд); и СА блокаду III степени (полная блокада СА проведения с отсутствием возбуждений предсердий из синусового узла).

Различают приобретенные и врожденные ПЖБ. По степени выраженности нарушений различают:

- ПЖБ I степени – замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам с проведением каждого импульса;
- ПЖБ II степени - периодические прерывания проведения предсердных импульсов на желудочки. Она имеет три разновидности: Мобитц тип I – блокирование импульса с предшествующим прогрессивным замедлением проведения от предсердий к желудочкам (периодика Венкебаха); Мобитц тип II – блокирование импульса без предшествующего удлинения времени предсердно-желудочкового проведения; далекозашедшая ПЖБ II степени – блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов.
- ПЖБ III степени – полная блокада проведения предсердных импульсов на желудочки с развитием полной предсердно-желудочковой диссоциации.

По локализации нарушений проведения в проводящей системе сердца (ПСС) выделяют блокады на уровне предсердий (внутрипредсердная), на уровне атрио-вентрикулярного узла (АВУ), ниже АВУ. В последнем случае выделяют блокады на уровне пучка Гиса (внутригисовые) и на уровне ветвления ножек пучка Гиса (подгисовые).

Изолированные блокады разветвлений пучка Гиса обо-

значают как фасцикулярные (пучковые) блокады: блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), передняя верхняя фасцикулярная блокада (ПВФБ) и задняя нижняя фасцикулярная блокада (ЗНФБ). Комбинации из двух указанных блокад обозначают как двух-пучковые (би-фасцикулярные) блокады: БПНПГ+ПВФБ, БПНПГ+ЗНФБ и блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Под трех-пучковой (три-фасцикулярной) блокадой понимают альтернирующую внутрижелудочковую блокаду (истинная трех-пучковая блокада), когда чередуются две разновидности двух-пучковых блокад (например, БПНПГ и БЛНПГ), или сочетание двух-пучковой блокады с ПЖБ I-II степени.

По характеру течения ПЖБ разделяют на преходящие (интермиттирующие или пароксизмальные) и постоянные (персистирующие).

3.2. Распространенность и причины брадиаритмий

3.2.1. Эпидемиология

Распространенность ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности учета бессимптомных случаев и трудности диагностики патологической брадикардии в популяционных исследованиях. Частота выявления ДСУ растет с возрастом, но в группе старше 50 лет она составляет всего 5/3000 (0,17%). На долю ДСУ приходится около половины всех имплантаций ЭКС, но число имплантаций неадекватно оценивает частоту симптоматичных случаев ДСУ.

У здоровых тинэйджеров транзиторная ПЖБ I степени встречается в 12% случаев, у молодых взрослых в 4-6%. Постоянная форма ПЖБ I степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1%, после 50 лет возрастает до 5% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30%. Частота возникновения приобретенной далекозашедшей ПЖБ II степени и полной ПЖБ оценивается в 200 случаев на миллион в год, врожденной полной блокады – 1/20000 новорожденных.

3.2.2. Патоморфология

Важнейшей внутренней причиной ДСУ является замещение ткани СУ фиброзной и жировой тканью, причем дегенеративный процесс обычно распространяется на перинодальную зону, миокард предсердий и атрио-вентрикулярный узел. Основной причиной развития приобретенных ПЖБ являются дегенеративно-склеротические изменения внутрижелудочковой проводящей системы (болезнь Ленегра), или фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящие из соединительнотканного каркаса сердца (болезнь Лева). При пороках аортального и митрального клапанов фиброз и кальцификация клапанных колец могут распространяться на ПСС. При ИБС поражение ПСС происходит как в результате инфаркта миокарда, так и под влиянием хронической ишемии миокарда. Дегенеративному процессу способствует возрастной фактор и артериосклероз, сопутствующий артериальной гипертензии.

При врожденных ПЖБ имеется 4 варианта патологии ПСС: отсутствие связи миокарда предсердий с АВ узлом, прерыва-

ние связи между АВ узлом и пучком Гиса на уровне пенетрирующего отдела пучка, прерывание целостности проводящей системы на уровне ветвления ножек пучка Гиса и ненормальное формирование с прерыванием пучка Гиса. Прерывания представляют собой фиброзное и жировое, возможно с кальцификатами, замещение специализированной ткани ПСС.

3.2.3. Этиология

Причины ДСУ и ПЖБ во многом схожи, хотя имеются определенные отличия. В качестве внутренних причинных факторов основную роль играют идиопатические дегенеративные заболевания и ишемическая болезнь сердца. Кроме того многочисленными инфекционными, воспалительными, инфилтративными процессами также приводят к дегенеративным изменениям СУ и ПСС. В качестве внешних причинных факторов важнейшее значение имеют влияния лекарственных препаратов и нейро-кардиальные рефлекторные влияния. Основные причины ДСУ и ПЖБ представлены в табл. 1.

3.2.4. Патофизиология

Нормальная функция СУ осуществляется за счет спонтанной деполяризации его пейсмекерных N-клеток (функция автоматизма) и проведения возникающих импульсов транзитными T-клетками на миокард предсердий через СА зону (СА проводимость). Автономная нервная система модулирует функцию СУ, так что парасимпатические влияния (ацетилхолин) снижают её, а симпатические (норадреналин) увеличивают. Нарушения любого из этих компонентов приводят к ДСУ. Важную роль в проявлениях ДСУ играет феномен *overdrive suppression* – подавление автоматизма водителей ритма более частой внешней импульсацией. Этот механизм определяет активность СУ и поведение нижележащих водителей ритма в момент прерывания предсердных тахикардий при синдроме тахикардии-брадикардии.

На проведение импульсов по ПСС автономная нервная система также оказывает существенное влияние: парасимпатическая система угнетает проведение по АВ узлу, не влияя на внутрисердечную и внутрилуждочковую проводимость, а симпатическая система улучшает проведение по АВ узлу, и за счет укорочения рефрактерного периода улучшает проведение по системе Гиса-Пуркинье. При поражении ПСС парасимпатические влияния проявляются в более выраженной форме, а симпатические оказываются не в состоянии улучшить проведение. Кроме этого важную роль играет сама частота следования импульсов: пропускная способность АВ узла снижается при его поражении. При поражении внутрилуждочковой ПСС минимальные изменения частоты импульсации способны приводить к блокаде проведения: при критическом урежении ритма за счет спонтанной диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье, и при критическом учащении ритма за счет удлинения их рефрактерного периода.

3.3. Клинические и электрокардиографические проявления брадиаритмий

3.3.1. Клинические проявления брадиаритмий

Клинические проявления брадиаритмий разнообразны и часто неспецифичны. Наиболее ярко проявляются последствия гипоперфузии головного мозга: при острых нарушениях могут возникать внезапные головокружения, спутанность

сознания, в более тяжелых случаях – пресинкопальные и синкопальные состояния вплоть до развернутой картины приступов Морганьи-Адемса-Стокса (МАС). Постоянные и длительно существующие нарушения могут проявляться усталостью, повышенной утомляемостью, вялостью, апатией, снижением умственных способностей. Брадиаритмии могут приводить также к усугублению течения стенокардии, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Не редко наблюдается снижение толерантности к физическим нагрузкам с обычными в этих случаях проявлениями в виде быстрой усталости и одышки.

3.3.2. Электрокардиографические проявления дисфункции синусового узла

Нарушения функции СУ имеют разнообразные электрокардиографические проявления. Наиболее частой формой является синусовая брадикардия (СБ). Редкий предсердный ритм при этом характеризуется возбуждением предсердий из области СУ, а при наличии аритмии интервалы R-R изменяются плавно от цикла к циклу (рис. 1). В основе СБ лежит снижение функции автоматизма СУ.

Более выраженные нарушения автоматизма СУ приводят к остановке СУ, проявляющейся синусовой паузой длительностью более 3 с, характерной особенностью которой служит отсутствие кратности её длительности величине предшествующего синусового цикла (рис. 2). При длительных синусовых паузах, в частности постахикардических (рис. 3), трудно установить механизм прекращения активности СУ, и более уместным является термин синусовая пауза с указанием её продолжительности.

Другой причиной синусовых пауз служит нарушение СА проведения. Удлинение времени СА проведения (СА блокада I степени) не имеет ЭКГ проявлений. При СА блокаде II степени Мобитц тип I (с периодикой Венкебаха) на ЭКГ регистрируются циклические изменения интервалов P-P с прогрессивным их укорочением, после чего следует пауза, длительность которой всегда меньше удвоенного интервала P-P (рис. 4). При СА блокаде II степени Мобитц тип II блокирование синусовых импульсов происходит без предшествующего удлинения времени СА проведения, и на ЭКГ это проявляется паузами, продолжительность которых почти в точности (учитывая допуск на аритмию) кратна длительности предшествующего интервала P-P (рис. 5). При дальнейшем угнетении СА проводимости снижается кратность проведения импульсов в периодах вплоть до развития СА блокады II степени 2:1 (рис. 6). При её устойчивом сохранении ЭКГ картина неотличима от синусовой брадикардии. Схожую картину имеет блокированная предсердная экстрасистолия в форме бигеминии (рис. 7), которая не имеет отношения к ДСУ. Проблему дифференциальной диагностики этих трех состояний решает длительная регистрация ЭКГ с захватом переходных процессов. В случае с блокированной предсердной экстрасистолией может потребоваться пищеводная электрокардиография.

Развитие далекозашедшей СА блокады II степени проявляется продолжительными синусовыми паузами, длительность которых кратна предшествующему предсердному циклу. Но сохраняются те же проблемы диагностики механизма продолжительной паузы, что описаны для остановки СУ. Одним из провоцирующих факторов развития далекозашедшей СА блокады II степени является критическое учащение синусовой импульсации, связанное с физическими или иными нагрузками.

Таблица 1. Причины брадиаритмий

Дисфункция синусового узла	Предсердно-желудочковые блокады
От внутренних причин:	
Возрастной идиопатический дегенеративный фиброз	Болезнь Ленегра-Лева (прогрессирующее поражение проводящей системы сердца)
Ишемическая болезнь сердца: хроническая ишемия миокарда, инфаркт миокарда	
атеросклеротическое, тромботическое или иное поражение артерии синусового узла	
Инфильтративные процессы: амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз,	
	лимфогранулематоз и другие лимфомы, множественная миелома, последствия лучевой терапии
Инфекционные заболевания: дифтерия, болезнь Чагаса, болезнь Лайма	
	токсоплазмоз, сифилис
Коллагенозы: ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит	
	Нейромышечные заболевания: миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, миопатия Эрба и перонеальная мышечная атрофия
Воспалительные заболевания	
Перикардит	миокардит
Хирургическая травма	
коррекция врожденных пороков сердца	протезирование аортального и митрального клапанов, осложнение радиочастотной катетерной аблации наджелудочковых тахикардий, аблация АВ соединения
Наследственные и врожденные формы	
От внешних причин:	
Лекарственные препараты: бета-адреноблокаторы, дигоксин, верапамил, дилтиазем, антиаритмики I A, I C и III классов, клоидин, препараты лития и др.	
Нейро-кардиальные рефлекторные влияния: гиперчувствительность каротидного синуса, вазовагальные обмороки, рефлекторные реакции на кашель, рвоту, мочеиспускание, дефекацию	
Электролитные нарушения: гипокалиемия, гиперкалиемия	
Эндокринные нарушения: гипотиреоз, редко гипертиреоз	
Гипотермия	
Повышение внутричерепного давления	
Гипоксия: sleep apnea	

При этом резкое снижение частоты сердечных сокращений с частоты, определяемой метаболическими потребностями, как правило, проявляется клиническими симптомами.

Крайняя степень нарушения СА проводимости, - СА блокада III степени, проявляется отсутствием синусовых импульсов при электрической активности предсердий в виде выскальзывающих предсердных ритмов или ритма из АВ соединения.

3.3.3. Электрокардиографические проявления предсердно-желудочковых блокад

Предсердно-желудочковая блокада I степени проявляется на ЭКГ удлинением интервала PQ. При частоте ритма ниже 70 имп/мин длительность этого интервала в норме не превышает 210 мс и имеет тенденцию к укорочению при возрастании частоты сердечных сокращений.

При ПЖБ II степени тип I наблюдается прогрессивное удлинение интервала PQ в серии последовательных воз-

буждений предсердий, проведенных на желудочки, после чего наступает выпадение очередного комплекса QRS с развитием паузы. После этого картина повторяется, что приводит к периодическому процессу, называемому периодикой Венкебаха (рис. 8). Характерными дополнительными проявлениями служат прогрессивное укорочение интервалов R-R перед паузой, длительность паузы оказывается всегда короче удвоенного предшествующего интервала R-R, и длительность интервала PQ в первом после паузы сердечном цикле всегда меньше, чем в последнем перед выпадением QRS цикле. Выделяют атипичные варианты, при одном из которых удлинение интервала PQ перед выпадением наблюдается как минимум в двух последних циклах, а при другом удлинение PQ происходит скачкообразно, что связано с наличием двойного пути проведения в АВ узле.

Рис. 1. Синусовая брадикардия



Рис. 2. Остановки синусового узла



Рис. 3. Посттахикардическая синусовая пауза

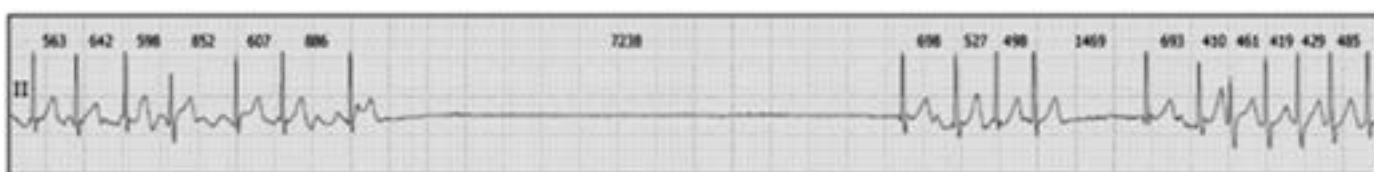


Рис. 4. Сино-атриальная блокада II степени тип I

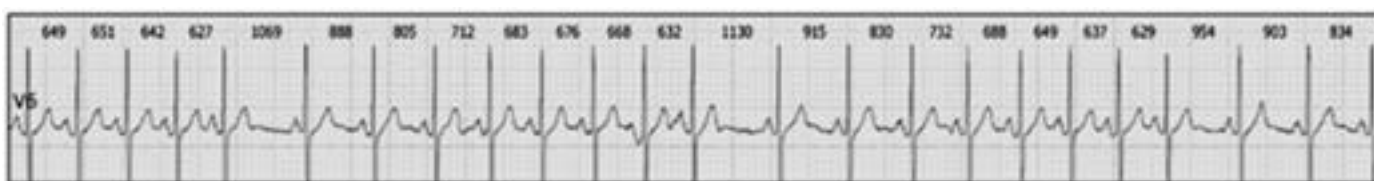


Рис. 5. Сино-атриальная блокада II степени тип II



Рис. 6. Сино-атриальная блокада II степени 2:1

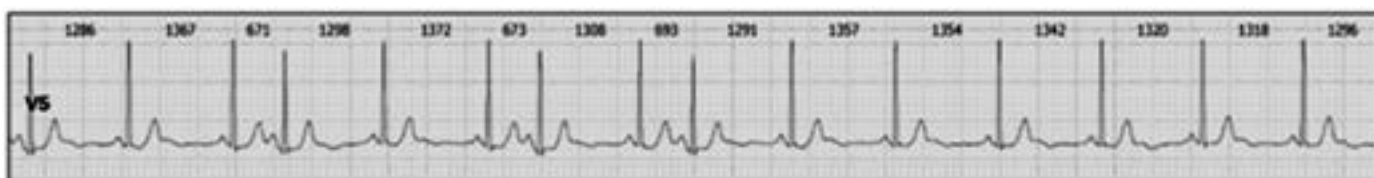


Рис. 7. Блокированная предсердная экстрасистолия в форме бигеминии



Рис. 8. Предсердно-желудочковая блокада II степени тип I

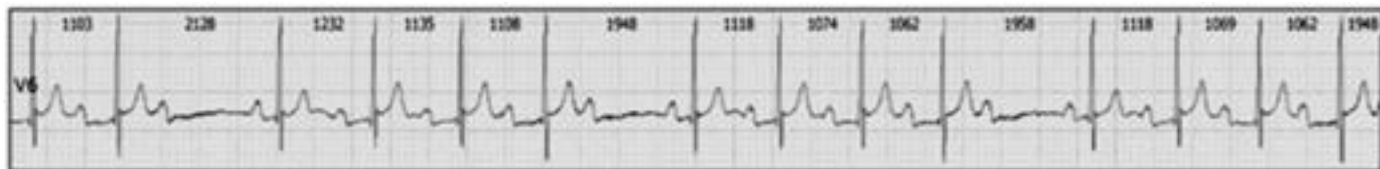


Рис. 9. Предсердно-желудочковая блокада II степени тип II

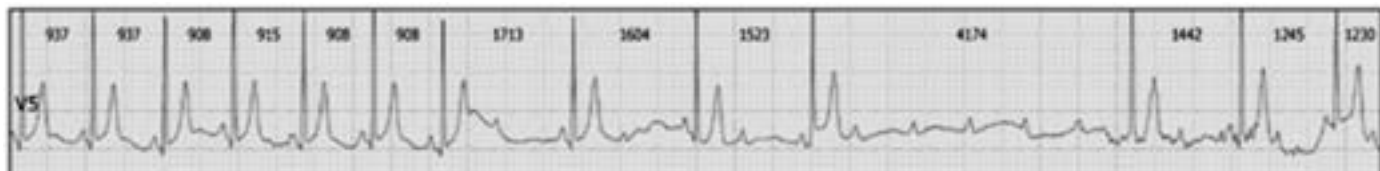


Рис. 10. Паузы и брадикардия при мерцательной аритмии

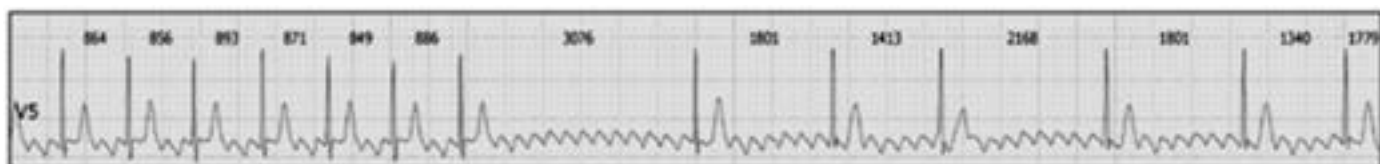


Рис. 11. Предсердно-желудочковая блокада III степени на синусовом ритме и при мерцательной аритмии



Рис. 12. Пароксизмальная предсердно-желудочковая блокада III степени

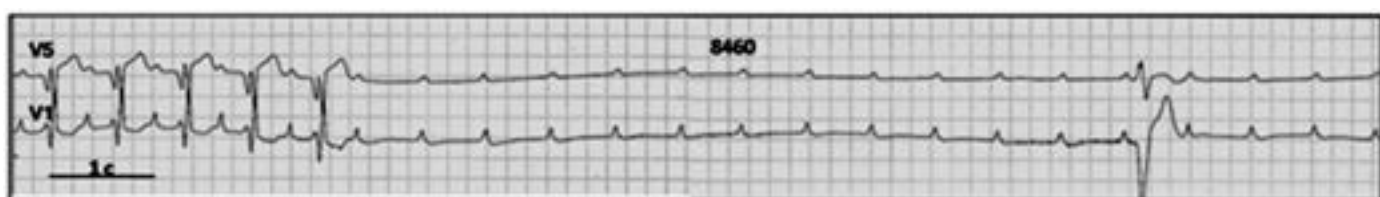


Рис. 13. Пароксизмальная частотно-зависимая предсердно-желудочковая блокада III степени



Тип II ПЖБ II степени характеризуется неизменным по длительности интервалом PQ перед заблокированным предсердным импульсом и после него (рис. 9). Соответственно длительность возникающей паузы равна двойному предшествующему интервалу R-R. При увеличении частоты предсердной импульсации может наблюдаться развитие далекозашедшей блокады II степени с кратностью 2:1 или больше (рис. 9). Развитие далекозашедшей ПЖБ II степени возможно и при типе I блокады, но более вероятным провоцирующим фактором является парасимпатическая стимуляция с урежением предсердного ритма. Продолжительные блокады II степени 2:1 неразличимы при типе I и II без регистрации переходных процессов.

При мерцательной аритмии (фибрилляции и трепетании предсердий) ПЖБ II степени проявляется паузами и редким нерегулярным ритмом (рис. 10). Важным фактором снижения числа желудочковых сокращений служит усиление парасимпатических влияний, которые с одной стороны увеличивают частоту предсердной импульсации, а с другой стороны – угнетают функцию АВ узла.

Предсердно-желудочковая блокада III степени или полная ПЖБ блокада характеризуется полной неспособностью к проведению предсердных импульсов на желудочки и полной ПЖБ диссоциацией, при которой обе камеры сердца независимо возбуждаются из собственных источников. Предсердная активность может быть представлена синусовыми импульсами (рис. 11, вверху) или предсердной аритмией, чаще фибрилляцией или трепетанием предсердий (рис. 11, внизу). Желудочковый ритм поддерживается за счет собственной импульсации из источников, расположение которых в ПСС зависит от уровня блокады. При блокаде на уровне АВ узла или высоко на уровне пучка Гиса источники, расположенные высоко в ПСС, определяют возбуждения желудочков с нормальной продолжительностью комплексов QRS и, как правило, достаточно высокой частотой импульсации, которая, кроме того, способна к сохранению адекватной хронотропной функции. При уровне блокады ниже пучка Гиса источники расположены ниже в ПСС и вызывают возбуждения желудочков с широкими комплексами QRS и более низкой частотой ритма.

Редкий ритм желудочковых сокращений при ПЖБ III степени, как и при других экстремальных брадикардиях, создает благоприятные условия для развития желудочковых аритмий, связанных с удлинением реполяризации желудочков, вплоть до развития желудочковой тахикардии *torsadesdepointes*, ча-

сто являющейся причиной приступов МАС.

Полная ПЖБ может регистрироваться постоянно, но существуют пароксизмальные (интермиттирующие) формы этой брадиаритмии. В одних случаях на фоне отсутствия каких-либо признаков нарушения проводимости под влиянием предсердной или желудочковой экстрасистолы внезапно развивается полная ПЖБ, которая сохраняется до тех пор, пока такая же экстрасистола не восстановит проводимость. В других случаях пароксизм развивается на фоне нарушений внутрижелудочковой проводимости, возможно, при наличии ПЖБ блокады I степени (рис. 12). Спровоцировать его могут усиленные парасимпатические влияния или, напротив, физическая нагрузка. В этом случае увеличение частоты предсердной импульсации становится главным фактором развития полной ПЖБ (рис. 13).

3.4. Клиническая и инструментальная диагностика брадиаритмий

3.4.1. Задачи обследования больных с брадиаритмиями и применяемые методы диагностики

В диагностике ДСУ важнейшей задачей является подтверждение связи клинической симптоматики с брадикардией, т.е. выявление клинико-электрокардиографической корреляции. Именно поэтому важнейшими элементами обследования больного становятся тщательный анализ жалоб больного и электрокардиографическое обследование. Поскольку стандартная ЭКГ в редких случаях может быть зарегистрирована в момент развития симптомов, которые носят преходящий характер, основную роль играют методы длительного ЭКГ мониторинга. К ним относятся холтеровское мониторирование ЭКГ, использование регистраторов событий с петлевой памятью, удаленное (домашнее) ЭКГ мониторирование и имплантация ЭКГ регистраторов. Получаемые с помощью этих методов результаты напрямую ориентируют в отношении направлений лечения. Использование одного только холтеровского мониторирования длительностью до 7 суток позволяет установить клинико-электрокардиографическую корреляцию не менее, чем в 48% случаев. Однако в ряде случаев данная стратегия диагностики дает слишком отсроченный результат, что может быть неприемлемо в связи с тяжестью клинической симптоматики. В этих случаях применяют провоцирующие тесты, которые, к сожалению, характеризуются достаточно высокой частотой ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов.

В качестве таких методов проба с физической нагрузкой оказывает неоценимую помощь в диагностике хронотропной несостоятельности и в выявлении ДСУ, связанной в естественных условиях с физической нагрузкой. В качестве провоцирующих нейро-рефлекторных тестов важную роль играют массаж каротидного синуса и пассивная ортостатическая проба. Для оценки роли внешних и внутренних причин ДСУ имеют значение фармакологические тесты. Электростимуляция предсердий для диагностики ДСУ ограничена в своем применении, что связано с низкой частотой выявления положительной клинико-электрокардиографической корреляции, а показанием к инвазивному ЭФИ служит необходимость исключения иных аритмических причин синкопальных состояний.

При диагностике ПЖБ блокад важно установить не только форму нарушения проводимости, но и оценить уровень пора-

жения ПСС. Поскольку в целом ряде случаев этой информации достаточно, чтобы назначить лечение, подтверждение брадикардической природы симптомов имеет меньшее значение, чем в случае с ДСУ. В большинстве случаев достаточную информацию дают неинвазивные методы исследования. При постоянной форме блокады наружная электрокардиография оказывается вполне информативной. При интермиттирующем течении блокады для выявления ПЖБ и клинико-электрокардиографической корреляции требуются методы длительного мониторинга ЭКГ, те же, что применяются для диагностики ДСУ. В случаях, когда нарушения проводимости предполагаются, но не документированы, требуется использование провоцирующих проб, таких как проба с физической нагрузкой, массаж каротидного синуса.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости всегда указывают на органическое поражение ПСС. Поэтому уже первые проявления развивающихся ПЖБ в виде блокады II степени тип II или пароксизмальной блокады III степени однозначно и вне зависимости от клинической симптоматики указывают на необходимость имплантации ЭКС. Это же относится к истинной трифасцикулярной (альтернирующей) блокаде ножек пучка Гиса, которая предвещает развитие полной ПЖБ в ближайшие сроки (рис. 14).

С другой стороны, имеются большие сложности в решении вопроса о природе обмороков, когда они возникают на фоне имеющихся нарушений внутрижелудочковой проводимости, но связь с брадикардией не доказана. Действительно, немногим менее половины таких обмороков не связаны с брадикардией. В решении вопроса об имплантации ЭКС в таких случаях выход видят в проведении ЭФИ с оценкой интервала HV и демонстрацией подгиссовой блокады проведения при электрической стимуляции предсердий, а также с исключением возможной роли желудочковой тахикардии в основе клинической симптоматики.

Рис. 14. Альтернирующая блокада ножек пучка Гиса: у одного пациента в разное время регистрируются БЛНПГ (А), БЛНПГ (вариантная форма) (Б) и альтернация БЛНПГ и БЛНПГ (В)



3.4.2. Наружная электрокардиография

Электрокардиографическое исследование в покое с использованием 12 стандартных отведений показано всем больным с имеющимися или предполагаемыми брадиаритмиями. Даже если оно не решает задач по выявлению и диагностике аритмий ввиду их отсутствия в момент регистрации ЭКГ, оно несет важную информацию относительно частоты ритма сердца, состояния предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, процессов реполяризации миокарда желудочков. Оно позволяет выявить нарушения и признаки, с высокой вероятностью указывающие на риск развития определенных видов аритмий со схожей брадиаритмиям симптоматикой (обмороки). К их числу относятся проявления аномального предсердно-желудочкового проведения (короткий интервал PQ, преждевременное возбуждение желудочков), электрокардиографические проявления синдрома Бругада, удлинение или укорочение интервала QT, эпсилон-потенциал при аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Регистрация ЭКГ покоя обязательна перед выполнением таких исследований, как амбулаторное мониторирование ЭКГ, проба с физической нагрузкой, ЭФИ сердца.

3.4.3. Длительное мониторирование ЭКГ

В клинических ситуациях, которые не угрожают развитием аритмий с тяжелыми гемодинамическими последствиями, длительное наблюдение за ЭКГ может быть выполнено в амбулаторных условиях. Главной его целью становится выявление преходящих эпизодов брадиаритмий и сопоставление их с клиническими симптомами.

Существует несколько видов амбулаторного мониторирования ЭКГ. Первая предполагает классическую форму холтеровского мониторирования, которая позволяет проводить наблюдение за ритмом сердца на протяжении 24-48 часов, хотя имеются варианты приборов с длительностью записи до 7 суток. Второй разновидностью является интермиттирующая запись ЭКГ, которая производится с помощью портативных регистраторов, объединяются под общим названием «амбулаторные регистраторы событий». Наиболее распространены для диагностики брадиаритмий «непрерывные регистраторы с петлевой памятью». Они позволяют фиксировать симптоматические события на протяжении до 30 суток. Если диагностируемые события возникают очень редко, проблема решается путем использования имплантируемых регистрирующих устройств, которые представляют разновидность петлевого регистратора.

Очевидно, что при решении задачи выявления НРС чувствительность метода мониторирования ЭКГ будет напрямую зависеть от частоты развития выявляемых событий и от длительности наблюдения. Поэтому при жалобах на часто возникающие симптомы (ежедневно) может быть использовано 24 часовое холтеровское мониторирование или внутригоспитальное телеметрическое наблюдение. При частоте симптомов реже одного раза в сутки, но не реже 1 раза в неделю - холтеровский монитор до 7 суток или наружный петлевой регистратор. При ежемесячных проявлениях симптоматики рекомендуется использовать наружный петлевой регистратор в течение 14-30 суток. Наконец, при более редких симптомах - имплантируемый петлевой регистратор.

Непрерывное наблюдение за ритмом сердца может потребовать дифференцировки нормальных явлений и патологических состояний. Физиологическая синусовая брадикардия

может наблюдаться в дневное время суток в состоянии покоя и в ночное время в качестве преобладающего ритма сердца. Предельное снижение частоты ритма днем в покое определяется величиной 40 имп/мин, ночью – 35 имп/мин и не зависит от пола и возраста. Допускают также развитие синусовых пауз, длительность которых не превышает 2 с. Часто у спортсменов высокой квалификации, а также у лиц тяжелого физического труда, у юношей регистрируют брадикардию с частотой ниже указанных, возможно в сочетании с другими проявлениями дисфункции синусового узла. Эти состояния могут быть отнесены к нормальным только в тех случаях, когда они бессимптомны и имеется адекватный прирост частоты синусового ритма в ответ на физическую нагрузку. У здоровых лиц транзиторное развитие ПЖБ I степени не является редкостью. При её постоянной регистрации узкие комплексы QRS и исчезновение блокады при физической нагрузке или при пробе с атропином указывают на функциональный характер нарушения. В преходящей форме ночью во сне ПЖБ II степени тип I может регистрироваться у молодых здоровых лиц, особенно у хорошо тренированных спортсменов. Прогноз при этом абсолютно благоприятен.

3.4.4. Проба с физической нагрузкой (ПФН)

Оценка адекватности прироста частоты синусового ритма или частоты выскальзывающего ритма при полной ПЖБ (хронотропная функция) в ответ на физическую нагрузку является важной задачей данного метода исследования. Для диагностики хронотропной несостоятельности определяют так называемый хронотропный индекс, который вычисляют по результатам пробы с физической нагрузкой по формуле максимальной по переносимости лимитированной симптомами физической нагрузки. Он представляет собой отношение разности между пиковой ЧСС на максимуме нагрузки и ЧСС покоя (хронотропный ответ) к разности между предсказанной по возрасту максимальной ЧСС, вычисляемой по формуле $(220 - \text{возраст})$ (имп/мин) и ЧСС покоя (хронотропный резерв). Полагают, что в норме величина хронотропного индекса $\geq 80\%$. Изучение хронотропной функции у больных с дисфункцией синусового узла оказывается крайне ценным в связи с выбором частотно-адаптивной функции ЭКС, планируемого для имплантации.

За счет повышения частоты импульсации синусового узла или за счет развития ишемии миокарда ПФН способна выявить дисфункцию синусового узла (частотно-зависимая синоатриальная блокада, выраженная брадикардия или остановки синусового узла при нагрузке) и нарушения предсердно-желудочковой проводимости (ПЖБ II и III степени при нагрузке). Это может явиться важным объяснением природы синкопальных состояний, возникающих при физической активности.

3.4.5. Фармакологические и функциональные пробы

3.4.5.1. Массаж каротидного синуса

Проба основана на рефлекторном усилении парасимпатических влияний на сердце при механическом воздействии на синокаротидную область. Проявлениями служат снижение частоты синусового ритма и замедление ПЖ проводимости. В качестве диагностической пробы используется для диагностики гиперчувствительности каротидного синуса (КС). При этом диагностическое значение имеет синусовая пауза продолжи-

тельностью более 3 с (кардиоингибиторный вариант ответа).

Перед проведением массажа необходимо убедиться в отсутствии шума над сонными артериями. Рекомендуют даже проводить предварительное доплеровское исследование сонных артерий. Проба выполняется в положении больного лежа. Регистрируются ЭКГ и АД. Попеременно, справа и слева, проводится массаж синокаротидных зон продолжительностью обычно не более 10 с.

Если у больного с подозрением на синдром КС в положении лежа получен отрицательный результат, проба повторяется в положении стоя. Снижение систолического АД более чем на 50 мм рт. ст. при наличии симптомов (головокружение, обморок) расценивается как значимый результат (вазодепрессорный вариант ответа). Бывают смешанные формы.

3.4.5.2. Пассивная длительная ортостатическая проба

Пассивная длительная ортостатическая проба (ДОП) или head-up tilt table test (проба на наклонном столе головой вверх) проводится пациентам с синкопальными состояниями, генез которых остался неясен после первоначального обследования (опрос, физическое обследование, измерение АД в положениях лежа и стоя, ЭКГ). Это относится к больным, не имеющим признаков повышенного риска ВСС (органическое поражение миокарда, феномены риска развития аритмических обмороков - синдром WPW, удлинение интервала QT и т.п.). Наличие указанных признаков у больного с обмороками требует предварительного исключения кардиальных причин приступов потери сознания (ЭхоКГ, мониторирование ЭКГ, внутрисердечное ЭФИ).

Для проведения ДОП используют специализированный поворотный стол, который позволяет переводить больного из горизонтального в вертикальное положение под любым углом наклона (обычно угол составляет 60° - 70°). «Пассивность» пробы указывает, с одной стороны, на отсутствие активных мышечных движений ног при повороте в ортостатическое положение и пребывании в нем, поскольку пациент упирается ногами на специальную площадку. С другой стороны, «пассивность» означает факт отсутствия медикаментозных провокаций (введения изопроterenола или нитроглицерина). Длительность ортостатического положения в различных протоколах колеблется от 10 мин до 1 ч. Проба продолжается до развития приступа потери сознания (значимый для постановки диагноза результат исследования) или до 45 мин при отрицательном результате. В момент синкопе фиксируют показатели ЭКГ, АД, электроэнцефалограммы и другие. По завершению пробы делается заключение, в котором указывается факт отсутствия или наличия потери сознания, время возникновения и тип индуцированного приступа.

3.4.5.3. Проба с аденозином

Аденозин обладает способностью напрямую подавлять автоматическую активность синусового узла. Его действие проявляется также в отношении проводимости по АВ узлу. Все это позволяет использовать его как диагностический тест для оценки функции синусового узла и нарушений ПЖ проведения, особенно у больных с синкопальными состояниями. Он оказывает эффект в течение короткого времени, имея период полувыведения меньше 10 с. Поэтому его введение в высокой степени безопасно. Следует избегать, однако, его введения больным с бронхиальной астмой, выраженными поражения-

ми коронарных артерий, а также больным с синдромом WPW из-за возможности развития коротких эпизодов ФП. Рекомендуемая доза при обследовании больных с синкопальными состояниями составляет 20 мг, вводимых болюсом. Это больше, чем обычно рекомендуемая доза – 6-12 мг. Значимым результатом, указывающим на природу обмороков, считается остановка синусового узла более 6 секунд и длительность ПЖБ более 10 секунд. При диагностике ДСУ предлагают другие критерии: при использовании дозы аденозина 0,15 мг/кг скорректированное время восстановления функции синусового узла (разность между длительностью паузы после аденозина и длительностью исходного синусового цикла) более 550 мс признается патологическим.

3.4.5.4. Проба с атропином

Блокада холинэргических рецепторов под влиянием атропина позволяет оценить роль парасимпатических влияний в развитии ДСУ, нарушений ПЖ проводимости. Доза обычно составляет 1-2 мг, до 0,04 мг/кг. Увеличение частоты синусового ритма более чем на 25% от исходной или более 90 имп/мин свидетельствует о вагусной природе дисфункции синусового узла. Исчезновение нарушений ПЖ проводимости и уменьшение степени их выраженности указывает на локализацию нарушения на уровне АВ узла.

3.4.6. Электрофизиологические исследования сердца

Метод в своей основе имеет регистрацию локальной электрической активности различных отделов сердца и его проводящей системы (электрограмма пучка Гиса) и электростимуляцию различных отделов сердца. В результате могут быть выявлены нарушения функции СУ и ПЖ проводящей системы, а также тахикардии, способные вызывать симптоматику схожую с брадикардиями. Реализация указанных возможностей требует инвазивного вмешательства с введением зондов-электродов в полости сердца. Электростимуляция сердца с одновременной регистрацией локальной его электрической активности в минимально необходимом для диагностических целей объеме возможна без инвазивного вмешательства. Это достигается с помощью электрода, вводимого в пищевод.

В основе оценки функции СУ лежит подавление его автоматической активности поступающими извне более частыми импульсами (феномен *overdrive suppression*). После прекращения стимуляции предсердий измеряют длительность постстимуляционной паузы. Этот интервал носит название «время восстановления функции СУ» (ВВФСУ) и он используется в качестве меры функционального состояния данного водителя ритма. Вычитая из него среднюю длительность синусового цикла до начала стимуляции, получают скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ). Диагностически значимым для дисфункции СУ служит величина КВВФСУ более 600 мс, а величина более 800 мс с высокой вероятностью указывает на брадикардическое происхождение симптоматики.

Нередко при дисфункции СУ первыми после прекращения стимуляции проявляют себя нижележащие водители ритма в форме выскальзывающих импульсов и ритмов. В этих случаях может быть измерено так называемое общее время восстановления функции водителей ритма (ВВФВР), определение которого важно для оценки состоятельности выскальзывающего ритма в условиях остановки СУ.

Оценка функционального состояния ПЖ ПСС основаны на

измерении интервалов, характеризующих прохождение импульсов по различным её отделам, определении локализации блокирования импульсов и частоты стимуляции, при которой это происходит. В норме ПСС проводит импульсы с частотой не ниже 140-150 имп/мин, а её снижение до 100 имп/мин свидетельствует об очевидных нарушениях ПЖ проводимости.

3.5. Естественное течение и прогноз брадиаритмий

Естественное течение ДСУ характеризуется своей непредсказуемостью: возможны длительные периоды нормального синусового ритма и длительная ремиссия клинической симптоматики. Однако, ДСУ, прежде всего от внутренних причин, имеет тенденцию к прогрессированию у большинства больных, и СБ в сочетании с остановками СУ и СА блокадами через 10-30 лет достигает степени полной остановки СА активности. В то же время смертность, непосредственно связанная с ДСУ, не превышает 2% за 6-7 летний период наблюдения. Возраст, сопутствующие заболевания, особенно ИБС, наличие сердечной недостаточности являются важными факторами, определяющими прогноз: годовая смертность на протяжении первых 5 лет наблюдения у больных ДСУ и сопутствующими заболеваниями на 4-5% превышает таковую у больных без ДСУ одинакового возраста и с одинаковой сердечно-сосудистой патологией. Смертность же больных с ДСУ без сопутствующей патологии не отличается от группы контроля. Со временем выявляются и прогрессируют нарушения предсердно-желудочковой проводимости, однако они не бывают выраженными и не влияют на прогноз. Большее значение имеет рост числа случаев фибрилляции предсердий, оцениваемый в 5-17% в год. Именно с ней, прежде всего, связывают высокую частоту тромбоэмболических осложнений при ДСУ, на долю которых приходится от 30 до 50 % всех случаев смерти. При этом показано, что прогноз больных с синдромом тахикардии-брадикардии значительно хуже по сравнению с другими формами ДСУ. Это служит важным указанием на направления лечения таких больных и на необходимость тщательного выявления бессимптомно протекающих предсердных аритмий.

Прогноз при ПЖБ I степени благоприятен в связи с медленным прогрессированием поражения ПСС. У лиц моложе 60 лет частота прогрессирования персистирующей ПЖБ I степени в блокаду более высокой степени не превышает 4%. Лечение, как правило, не требуется, но следует проявлять осторожность при приеме лекарственных препаратов, влияющих на ПЖ проводимость и избегать воздействия иных провоцирующих факторов. Есть, однако, исключение, относящееся к нейро-мышечным заболеваниям, при которых возникшее нарушение проводимости склонно к прогрессированию с непредсказуемым по срокам развитием полной ПЖБ.

Предсердно-желудочковая блокада II степени тип I в подавляющем большинстве случаев обусловлена нарушением проведения на уровне АВ узла. В преходящей форме ночью во сне она может регистрироваться у молодых здоровых лиц, особенно у хорошо тренированных спортсменов. Прогноз при этом абсолютно благоприятен. В персистирующей форме ПЖБ II степени тип I никогда не встречается в норме, и прогноз определяется вызвавшей её причиной. При сочетании с нарушениями внутрижелудочковой проводимости, предполагающими подгисовую локализацию поражения, существует высокая вероятность развития полной ПЖБ. Клинические проявления зависят от частоты ритма сердца, которая может

характеризоваться выраженной брадикардией, если блокада становится далекодзашедшей. Без этого при длительном существовании блокады II степени тип I может развиваться клиническая симптоматика схожая с пейсмекерным синдромом.

Предсердно-желудочковая блокада II степени тип II всегда связана с нарушениями проведения ниже АВ узла. При поражении на уровне пучка Гиса (20% случаев) комплексы QRS имеют нормальную продолжительность. При поражении ниже уровня пучка Гиса ПЖБ, как правило, сопровождается нарушениями внутрижелудочкового проведения в виде фасцикулярных блокад или блокад ножек пучка Гиса. Этот тип блокады в отличие от типа I имеет неблагоприятный прогноз, поскольку неуклонное прогрессирование нарушений проводимости часто приводит к установлению полной ПЖБ.

Предсердно-желудочковая блокада III степени никогда не встречается у здоровых лиц. Прогноз приобретенной блокады очень плохой: годовичная выживаемость после возникновения синкопального состояния составляет от 50 до 70% по отношению к контрольной популяции, сопоставимой по возрасту и полу. Изолированная врожденная полная ПЖБ имеет более благоприятный прогноз по сравнению с блокадой в сочетании с органическим поражением сердца, но и в этом случае развитие синкопальных состояний непредсказуемо. Сопутствующая органическая патология, выявление блокады в раннем возрасте, выскальзывающий ритм желудочков с широкими комплексами QRS и удлинение интервала QT служат факторами риска внезапной сердечной смерти. Развитие ПЖБ при инфаркте миокарда сопряжено с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от имплантации ЭКС. Он обусловлен не самими нарушениями проводимости, а обширностью поражения миокарда, которое определяет развитие желудочковых нарушений ритма и сердечной недостаточности.

Прогноз изолированной блокады правой ножки пучка Гиса обычно благоприятен. Но двух- и трех-пучковые блокады сопряжены с более высокой смертностью в сравнении с сопоставимыми по возрасту и полу группами больных. Это объясняют не столько влиянием нарушений проводимости, сколько основным заболеванием, особенно ИБС. Частота прогрессирования нарушений внутрижелудочкового проведения в далекодзашедшие формы и в полную ПЖБ не велика, так что риск смерти от брадиаритмий незначителен. В то же время есть основания связывать повышенную смертность с тахикардиями и инфарктом миокарда. Одновременно БЛНПГ из-за асинхронного возбуждения желудочков снижает насосную функцию левого желудочка, способствуя развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. В этих случаях уместно рассмотрение вопроса о ресинхронизирующей терапии.

3.6. Лечение брадиаритмий

Лечение больных с ДСУ предполагает следующие направления: устранение брадикардии с её клиническими проявлениями, устранение сопутствующих нарушений ритма сердца и предупреждение тромбоэмболических осложнений и, разумеется, лечение основного заболевания. Бессимптомные больные с ДСУ при отсутствии органических заболеваний сердца и сопутствующих аритмий лечения не требуют. В то же время такие пациенты должны избегать лекарственных препаратов, которые могут быть назначены по причинам, не связанным с сердечно-сосудистой патологией и которые угнетают функцию СУ (препараты лития и другие психотропные средства, циметидин, аденозин и др.). При наличии органических сер-

дечно-сосудистых заболеваний ситуация осложняется необходимостью назначения таких препаратов (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды). Особые проблемы могут возникнуть в связи с назначением антиаритмических препаратов для лечения сопутствующих аритмий, прежде всего, фибрилляции предсердий. Если при этом не удается добиться желаемого результата выбором лекарственных препаратов, в меньшей степени влияющих на функцию СУ, или уменьшением дозы препаратов, то усугубление ДСУ с появлением её клинических симптомов потребует имплантации ИВР. У пациентов с уже имеющейся клинической симптоматикой ДСУ вопрос об имплантации ИВР требует первоочередного рассмотрения.

Постоянная электростимуляция сердца устраняет клинические проявления ДСУ, но не влияет на общую смертность. В настоящее время методом стимуляции первого выбора признается двухкамерная стимуляция сердца с частотной адаптацией и управлением АВ задержкой (DDDR + AVM). Показания к этому методу лечения представлены в таблице 2.

Следует, однако, учитывать, что в случае развития ДСУ в связи с преходящими явно обратимыми причинами вопрос об имплантации кардиостимулятора должен быть отложен, а лечение направлено на коррекцию вызвавших состояний (передозировка лекарственных препаратов, электролитные нарушения, последствия инфекционных заболеваний, дисфункция щитовидной железы и т.д.). В качестве средств устранения ДСУ могут быть использованы препараты атропина, теофиллина, временная электростимуляция сердца. Персистирующую фибрилляцию предсердий с низкой частотой желудочковых сокращений следует рассматривать как естественное самоизлечение от ДСУ и воздерживаться от восстановления синусового ритма.

Антитромботическая терапия должна проводиться во всех случаях сопутствующих предсердных тахикардий в полном соответствии с рекомендациями по антитромботической терапии фибрилляции предсердий.

С учетом современного лечения прогноз ДСУ определяется основным заболеванием, возрастом, наличием сердечной недостаточности и тромбоэмболическими осложнениями, на частоту которых может влиять адекватная антитромботическая терапия и адекватный выбор режима электрокардиостимуляции.

Как и в случае ДСУ, лечение ПЖБ должно начинаться с решения вопроса об обратимости вызвавших их причин. При обратимых формах блокад требуется устранение причинного фактора (отмена лекарственных препаратов с угнетающим действием на ПСС, коррекция электролитного баланса, устранение гипоксии), лечение инфекционного процесса. При наличии симптомов брадикардии могут быть использованы ваготонические средства (атропин) или бета-адреностимуляторы. В случае серьезных гемодинамических нарушений используется временная электростимуляция сердца. Как средство экстренной помощи применяют трансторакальную наружную электростимуляцию. Она эффективна более чем в 90% случаев, но если требуется её продолжение более 30 минут, переходят к трансвенозной стимуляции. Временная эндокардиальная стимуляция сердца может продолжаться длительное время, что важно в тех случаях, когда необходимо выждать срок, чтобы убедиться в необратимости блокады или когда требуется время, чтобы произвести имплантацию искусственного водителя ритма.

Таблица 2. Показания к постоянной стимуляции сердца при дисфункции синусового узла

Имплантация электрокардиостимулятора показана:
1. Когда установлена связь между клиническими симптомами и электрокардиографическими проявлениями дисфункции синусового узла, спонтанной или ятрогенной как следствие длительной лекарственной терапии, от которой нельзя отказаться
2. При хронотропной несостоятельности, сопровождающейся симптоматикой
Имплантация электрокардиостимулятора целесообразна:
1. При дисфункции синусового узла с частотой ритма сердца менее 40 ударов в мин, возникающей спонтанно или в результате необходимой лекарственной терапии, когда четкая связь между выраженной симптоматикой, характерной для брадикардии, и действительным наличием брадикардии не документирована
2. При синкопальных состояниях невыясненного происхождения, когда выраженные нарушения функции синусового узла установлены по результатам ЭФИ
Имплантация электрокардиостимулятора может обсуждаться:
Когда постоянная частота ритма сердца во время бодрствования менее 40 ударов в мин. при минимально выраженной симптоматике
Имплантация электрокардиостимулятора не показана:
1. При дисфункции синусового узла у больных без клинической симптоматики, включая тех, у которых синусовая брадикардия менее 40 ударов в мин. является следствием длительной лекарственной терапии
2. При дисфункции синусового узла у больных, у которых четко документировано, что симптомы, предполагавшие наличие брадикардии, в действительности не связаны с редким ритмом
3. При дисфункции синусового узла с симптомами брадикардии, вызванной обратимыми причинами или лекарственной терапией, не являющейся необходимой

Постоянная электростимуляция сердца является основным методом лечения ПЖБ. Имплантация кардиостимулятора существенно улучшает прогноз больных, приводя его в соответствие с прогнозом, определяемым основным заболеванием. При выработке показаний к постоянной кардиостимуляции имеют значение документированные клинические проявления, тип блокады и уровень поражения ПСС. Это может определить превентивный подход к имплантации ЭКС. Показания к постоянной электростимуляции сердца при приобретенных ПЖБ представлены в табл. 3.

Особую категорию представляют больные с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Развитие ПЖБ II и III степени, а также альтернирующая блокада однозначно указывают на необходимость имплантации ЭКС. С другой стороны, имеются большие сложности в решении вопроса об имплантации ЭКС в случаях, когда на фоне имеющихся нарушений внутрижелудочковой проводимости возникают обмороки, связь которых с брадикардией не доказана. Действительно, немногим менее половины таких обмороков не связаны с брадикардией. В решении вопроса об имплантации ЭКС в таких случаях выход видят в проведении ЭФИ с оценкой интервала HV и демонстрацией подгиссовой блокады проведения при электростимуляции предсердий, а также с исключением возможной роли желудочковой тахикардии в основе клинической симптоматики. Показания к постоянной стимуляции сердца при нарушениях внутрижелудочковой проводимости представлены в табл. 4.

Установившейся после инфаркта миокарда постоянная форма ПЖБ, как правило, связана с поражением дистальных отделов ПСС и показания к имплантации ЭКС при этом не всегда учитывают наличие клинической симптоматики брадикардии. Постоянная электрокардиостимуляция сердца показана при интермиттирующей блокаде II и III степени, если подтвержден уровень поражения ниже АВ узла (возможно с

использованием ЭФИ), и при альтернирующей блокаде ножек пучка Гиса. Имплантация ЭКС может обсуждаться при стойко сохраняющейся блокаде II-III степени при отсутствии клинической симптоматики.

Развитие ПЖБ после инфаркта миокарда сопряжено с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от имплантации ЭКС. Он обусловлен не самими нарушениями проводимости, а обширностью поражения миокарда, которое определяет развитие желудочковых нарушений ритма и сердечной недостаточности. В связи с этим предполагают более уместным рассматривать вопрос об имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов, а также о ресинхронизирующей терапии.

Выбор режима стимуляции при ПЖБ определяется необходимостью ПЖ ресинхронизации, состоянием функции синусового узла и характером течения блокады. При наличии персистирующей формы мерцательной аритмии, когда восстановление ПЖ синхронизации не актуально, методом выбора является однокамерная стимуляция желудочков с частотной адаптацией (VVIR). При синусовом ритме с проявлениями ДСУ, в том числе с хронотропной несостоятельностью, методом первого выбора является двухкамерная стимуляция а режиме DDDR. При нормальной функции СУ наилучшим выбором служит режим DDD, хотя может быть использован технически более простой метод, требующий имплантации одного электрода – VDD. В случае интермиттирующих нарушений проводимости, когда в межприступный период собственное проведение вполне сохранно, рекомендуется использовать алгоритмы приоритета собственного проведения при DDD режиме стимуляции (DDD + AVM).

Нейро-кардиальные обмороки, к которым относятся синдром гиперчувствительности каротидного синуса и вазовагальные обмороки, в определенных случаях имеют показания к имплантации ЭКС. При синдроме каротидного синуса этот метод лечения снижает частоту рецидивирования синкопаль-

Таблица 3. Показания к постоянной стимуляции сердца при приобретенной атриовентрикулярной блокаде у взрослых

Имплантация электрокардиостимулятора показана:
1. При Пр-Ж блокаде III степени и далекозашедшей блокаде II степени на любом анатомическом уровне, сопровождающаяся следующими условиями: а. Брадикардия (из-за Пр-Ж блокады) проявляющаяся симптомами (в том числе сердечная недостаточность) или желудочковыми аритмиями, обусловленными брадикардией б. Аритмии и другие состояния, требующие приема препаратов, которые приводят к симптоматичной брадикардии в. Документированные периоды асистолии продолжительностью ≥ 3.0 сек. или любой выскальзывающий ритм с частотой ≤ 40 ударов в мин. в период бодрствования или любой выскальзывающий ритм из источника ниже АВ соединения даже при отсутствии клинических симптомов г. Мерцательная аритмия с брадикардией в период бодрствования и хотя бы 1 паузой длительностью более 5 сек. даже при отсутствии симптомов е. После катетерной аблации АВ соединения (исключая модификацию АВ узла) ф. Послеоперационная Пр-Ж блокада, не предполагающая спонтанного исчезновения г. Нейромышечные заболевания (миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, миопатия Эрба и перонеальная мышечная атрофия)
2. При Пр-Ж блокаде второй степени вне зависимости от типа или уровня блокады в сочетании с брадикардией, сопровождающейся клиническими проявлениями
3. При бессимптомной персистирующей Пр-Ж блокаде III степени со средней частотой ритма в период бодрствования 40/мин и более при уровне блокады ниже АВ узла, или при любом уровне блокады, если имеется кардиомегалия или дисфункция левого желудочка
4. При Пр-Ж блокаде II или III степени, возникающей при физической нагрузке, не сопровождающейся ишемией миокарда
Имплантация электрокардиостимулятора целесообразна:
1. При бессимптомной Пр-Ж блокаде III степени на любом анатомическом уровне при частоте ритма более 40 ударов в мин. в период бодрствования при отсутствии кардиомегалии
2. При бессимптомной Пр-Ж блокаде II степени на уровне или ниже пучка Гиса, обнаруживаемая во время ЭФИ
3. При Пр-Ж блокаде I или II степени с доказанными их гемодинамическими последствиями в виде симптоматики, схожей с пейсмеркерным синдромом
4. При бессимптомной Пр-Ж блокаде II степени тип II с узкими комплексами QRS (если широкие QRS, см. пучковые блокады)
Имплантация электрокардиостимулятора может обсуждаться:
1. При Пр-Ж блокаде любой степени при наличии или отсутствии симптомов у больных с нейромышечными заболеваниями (миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns-Sayre, миопатия Эрба и перонеальная мышечная атрофия)
2. При Пр-Ж блокаде, возникшей под влиянием лекарственных препаратов, когда ожидается ее рецидив после их отмены
Имплантация электрокардиостимулятора не показана:
1. При бессимптомной Пр-Ж блокаде первой степени
2. При бессимптомной Пр-Ж блокаде II степени тип I выше уровня пучка Гиса (АВ узел)
3. Когда предполагается спонтанное исчезновение Пр-Ж блокады или ее маловероятное возобновление (например, лекарственная токсичность, болезнь Лайма, sleep apnea без симптоматики)

Таблица 4. Показания к постоянной стимуляции сердца при хронической двух- и трехпучковой блокаде

Имплантация электрокардиостимулятора показана:
1. При интермиттирующей Пр-Ж блокаде третьей степени
2. При Пр-Ж блокаде II степени тип II
3. При альтернирующей блокаде ножек пучка Гиса
Имплантация электрокардиостимулятора целесообразна:
1. При синкопальных состояниях, для которых не доказана связь с Пр-Ж блокадой, в то время как другие наиболее возможные причины (желудочковая тахикардия) исключены
2. При выявлении удлинненного интервала HV (≥ 100 мс) во время ЭФИ у больных без клинической симптоматики
3. При выявлении во время ЭФИ с помощью стимуляции предсердий блокады ниже пучка Гиса
Имплантация электрокардиостимулятора может обсуждаться:
При двух- или трехпучковой блокаде при наличии или отсутствии симптомов у больных с нейромышечными заболеваниями
Имплантация электрокардиостимулятора не показана:
1. При фасцикулярной блокаде без Пр-Ж блокады или клинических симптомов
2. При фасцикулярной блокаде с Пр-Ж блокадой I степени без клинических симптомов

ных состояний с 1,68 эпизода на человека в год до 0,04, снижая относительный риск рецидивов на 98%. Это позволяет рекомендовать данный метод лечения как показанный при синдроме каротидного синуса, но только при доказанности его кардиоингибиторного варианта. Двухкамерная стимуляция имеет преимущества перед стимуляцией в режиме VVI.

Эффективность электрокардиостимуляции при вазовагальных обмороках (тилттест-чувствительных) не столь очевидна, как при синдроме каротидного синуса. В то же время данный метод рекомендуется в качестве целесообразного у

пациентов старше 40 лет с кардиоингибиторным вариантом частых обморочных состояний, если другие методы лечения не оказывают эффекта. Методом выбора вновь становится стимуляция в режиме DDD.

Для сохранения собственного ритма и ПЖ проводимости, которые в межприступный период в большинстве случаев нормальны при этих двух формах обмороков, рекомендуется программировать ЭКС на низкую базисную частоту или использовать функцию гистерезиса.

Мощное снижение АД* и нефропротекция у пациентов с АГ**, 1, 2



АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг

КОАПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТЗ

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

*Артериальное давление.
**Артериальная гипертензия.

RU.IRB.13.09.01

РЕКЛАМА.

IRMA-2. Parving H. H. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345: 870–8. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Рандомизировано 590 пациентов с артериальной гипертензией и ранней стадией диабетической нефропатии. Терапия ирбесартаном 150 мг, 300 мг и группа плацебо. Первичная конечная точка — признаки явной нефропатии, что определялось как альбуминурия 200 мг/мин. и ее цифры, по крайней мере, на 30% выше значений на 2 последовательных визитах. Отмечена хорошая переносимость ирбесартана. IDNT. Rodby R. A. et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 487–497. Международное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 1650 пациентов рандомизированы в группы ирбесартан 150 мг, амлодипин 2,5 мг и плацебо. Через 8 недель доза могла быть увеличена соответственно 300 мг и 10 мг. Первичные конечные точки: удвоение креатинина сыворотки крови по сравнению с исходным, терминальная почечная недостаточность, смерть. Отмечена хорошая переносимость ирбесартана.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПРОВЕЛЬ®. Ирбесартан, антагонист рецепторов ангиотензина II, ЛП-001260–22.11.11. Лекарственная форма. Двойковыпуклые овальные таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа 2772 (для 150 мг) или 2773 (для 300 мг) — на другой. Содержит ирбесартан 150 или 300 мг и вспомогательные вещества. Показания к применению. Эссенциальная гипертензия, нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2-го типа (в составе комбинированной терапии). Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Беременность, период лактации. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы. Применять с осторожностью: при стенозе аортального или митрального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, дегидратации, гипонатриемии, диарее, рвоте, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, лечении диуретиками, двустороннем стенозе почечных артерий, одностороннем стенозе артерии единственной функционирующей почки, ХСН III–IV стадии (NYHA), ИБС и/или атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга, гиперкалиемии, почечной недостаточности, гемодиализе, недавней трансплантации почки, тяжелой печеночной недостаточности. Способ применения и дозы. 150 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи; таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При недостаточном терапевтическом эффекте доза составляет 300 мг. У пациентов на гемодиализе или старше 75 лет: первоначальная доза — 75 мг. Нарушение функции почек и печени (легкой или средней тяжести): коррекция дозы не требуется. До начала приема Апровеля следует восстановить объем циркулирующей крови и/или устранить гипонатриемию. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению). Указаны часто и очень часто встречающиеся побочные действия. Головокружение, тошнота/рвота, утомляемость, увеличение креатининфосфокиназы плазмы крови. Пациенты с АГ и СД 2-го типа и поражением почек: ортостатическое головокружение, ортостатическая гипотензия, боли в мышцах и костях, гиперкалиемия, клинически незначимое снижение концентрации гемоглобина. Передозировка. Выраженное снижение АД и тахикардия/брадикардия. Рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Диуретики и другие гипотензивные средства: усиление гипотензивного действия. Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: повышение уровня калия в сыворотке крови. Литий: обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови. НПВП: ослабление гипотензивного эффекта. Особые указания. Необходимо скорректировать все нарушения водно-электролитного баланса (может развиваться артериальная гипотензия). Больные с двусторонним стенозом почечных артерий: возможно развитие артериальной гипотензии или почечной недостаточности. Почечная недостаточность и пересадка почек: необходим контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. Форма выпуска. Таблетки 150 мг и 300 мг в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминевой фольги в картонной пачке. Срок годности. 3 года. Условия хранения. Список Б. При температуре не выше 30 °С в сухом месте. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.

СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ПЕПТИДА АПЕЛИНА-12 – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КАРДИОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ю.А.Пелогейкина, Л.И.Серебрякова, О.В.Цкитишвили, И.М.Студнева, О.И.Писаренко

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

STRUCTURAL ANALOGUES OF PEPTIDE APELIN-12 ARE POTENTIAL CARDIOPROTECTORS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Yu.A.Pelogeikina, L.I.Serebryakova, O.V.Tskitishvili, I.M.Studneva, O.I.Pisarenko

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение кардиозащитных свойств химически модифицированных аналогов апелина-12 на модели региональной ишемии и реперфузии сердца крысы *in vivo*.

Материалы и методы: структурные аналоги апелина-12 (A12) были получены методом автоматического твердофазного синтеза пептидов. Острый инфаркт миокарда (ИМ) у наркотизированных крыс моделировали окклюзией коронарной артерии с последующей реперфузией. Пептиды вводили внутривенно болюсно одновременно с окончанием периода ишемии. Регистрировали изменения параметров гемодинамики. Повреждение миокарда оценивали по размеру ИМ, активности маркеров некроза в крови и метаболическому состоянию зоны риска.

Результаты исследования: исследуемые пептиды ограничивали размер ИМ, снижали активность ЛДГ и МВ-КК в плазме крови и улучшали метаболизм зоны риска к концу реперфузии. При введении наиболее эффективных из них систолическое артериальное давление (САД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) снижались в меньшей степени, чем под действием природного пептида A12.

Заключение: структурные аналоги A12 могут быть использованы для создания лекарственных средств, применяющихся при лечении больных с ОКС.

Ключевые слова: апелин-12, фармакологические агонисты APJ рецептора, инфаркт миокарда, маркеры некроза, метаболизм зоны риска.

SUMMARY

Aim: study of cardioprotective properties of chemically modified analogues of apelin-12 in a rat model of myocardial regional ischemia and reperfusion *in vivo*.

Subjects and methods: structural analogues of apelin-12 (A12) were synthesized by the automatic solid phase method. Acute myocardial infarction (MI) in anaesthetized male rats was induced by LAD coronary artery occlusion with the subsequent coronary reperfusion. Peptides were administered by *i/v* bolus injection after ischemia period. Hemodynamic parameters were monitored throughout the experiment. Myocardial injury was assessed by infarct size, activity of necrosis markers in plasma and metabolic state of the area at risk.

Results: studied peptides limited the infarct size, reduced LDH and MB-CK activity in plasma and improved metabolism of the area at risk at the end of reperfusion. The most effective of them decreased the systolic blood pressure and heart rate to a lesser extent than natural A12 peptide.

Conclusion: the structural analogues of apelin-12 may be used for creation of the drugs, which are applying for treatment patients with acute coronary syndrome.

Key words: *apelin-12, pharmacological agonists of APJ receptor, myocardial infarction, markers of necrosis, metabolism of area at risk.*

Сведения об авторах

Серебрякова
Лариса Ивановна

к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

Цкитишвили
Ольга Владимировна

к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава Росси

Студнева Ирина Михайловна	к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Писаренко Олег Иванович	д.б.н., руководитель лаборатории метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Пелогейкина Юлия Александровна	мл. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552 г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а, тел: 8(495)414-67-37, e-mail: NewEra@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой обострение ишемической болезни сердца и проявляется формированием инфаркта миокарда (ИМ) или развитием нестабильной стенокардии. Основное медикаментозное воздействие при ОКС, как правило, направлено на систему свертывания крови и включает применение тромболитиков, антикоагулянтов и антиагрегантов. Широко используются как традиционные средства антиангинальной терапии - нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, так и новые миокардиальные цитопротекторы [1]. Наряду с этим в различных лабораториях проводится направленный поиск новых соединений, способных уменьшать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца. К ним относятся адипокин апелин – эндогенный пептид, являющийся лигандом APJ рецептора, сопряженного с G-белком. Ген апелина кодирует образование препропептида, содержащего 77 аминокислотных остатков. После транслокации в эндоплазматический ретикулум и отделения сигнального пептида образуется пробелок, состоящий из 55 аминокислотных остатков. Под действием пептидаз из него образуются C-концевые фрагменты апелина-36, -17, -13 и -12. Гены апелина и APJ рецептора экспрессируются во многих тканях и органах, включая кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Активация системы апелин – APJ рецептор снижает толерантность к инсулину при ожирении, препятствует образованию атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие на сосуды, стимулирует транспорт ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, улучшая сократимость миокарда [2]. Наиболее биологически активными являются C-концевые фрагменты апелина, содержащие 13 и 12 аминокислотных остатков. Было показано, что под действием апелина-13 происходит уменьшение размеров ИМ у мышей и крыс после ишемии [3-5]. По мнению ряда авторов, защитное действие апелина опосредовано активацией компонентов сигнального каскада реперфузионных киназ, включающих фосфатидилинозитол-3 киназу (PI3K) и Akt (протеинкиназу B), митоген-активируемую протеинкиназу p44/42 и регулирующую внеклеточными сигналами киназу ERK1/2, что приводит

к закрытию митохондриальной поры [6]. Еще одной мишенью при активации апелином каскадов, включающих PI3-Akt киназы и MAP киназы, является эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Предполагается, что апелин усиливает фосфорилирование eNOS, тем самым увеличивает продукцию NO и снижает артериальное давление [8,9]. В связи с этим система апелин – APJ рецептор представляется перспективной терапевтической мишенью для фармакологического воздействия у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и ожирением.

Существенно, что у пациентов с острым ИМ уровень апелина в крови значительно ниже, чем у здоровых лиц и сохраняется сниженным в течение нескольких месяцев [10]. Этот факт предполагает возможность использования экзогенного апелина при ОКС. Однако, короткий (несколько минут) период полувыведения природных пептидов апелина из кровотока, обусловленный наличием активных амино- и карбоксипептидаз, затрудняет их применение в клинике. В целом ряде лабораторий предпринимаются попытки стабилизации апелина и создания фармакологических лигандов APJ рецептора [11-13]. Для повышения протеолитической устойчивости и стабильности природного апелина-12 (A12) при хранении в лаборатории синтеза пептидов ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ были синтезированы его структурные аналоги (табл. 1). Защита пептида от действия аминоксипептидаз обеспечивается модификацией N-концевого остатка аргинина: метилированием (AI) или введением нитрогруппы (AIII), которая также служит для увеличения продукции NO. C-концевая часть пептидов защищена от действия карбоксипептидаз присоединением к остатку фенилаланина амидной функции (AII, AIII). Стабильность пептидов при их хранении на воздухе достигается заменой легко окисляющегося метионина на l-норлейцин – устойчивую к окислению аминокислоту небелкового происхождения. Эти соединения являются оригинальными, их биологическая активность ранее систематически не исследовалась. Для выяснения механизмов действия A12 на ишемизированный миокард был синтезирован потенциальный функциональный антагонист APJ рецептора AIV путем замены в структуре A12 C-концевого фенилаланина на d-аланин [14].

Таблица 1. Природный пептид апелин-12 (A12) и его модифицированные структурные аналоги (AI, AII, AIII, AIV)

Формула	М.в.	
H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH	1422,7	A12
H-(N ^o Me)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH	1418,7	AI
H-(N ^o Me)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH ₂	1417,7	AII
H-(N ^o NO ₂)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH ₂	1448,7	AIII
H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-dAla-OH	1346,6	AIV

Целью настоящей работы было изучение кардиозащитных свойств структурных аналогов A12 на модели региональной ишемии и реперфузии сердца крыс *in vivo*. Предполагалось сопоставить дозозависимое влияние природного пептида A12 и его синтетических аналогов на показатели гемодинамики, размеры инфаркта миокарда, метаболическое состояние зоны риска и активность маркеров некроза в плазме крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Получение пептидов. Пептиды были получены путем автоматического твердофазного синтеза на пептидном синтезаторе фирмы Applied Biosystems 431A (Германия). Конечные продукты очищены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии до 98%-ной чистоты и охарактеризованы с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии [15].

Препарирование животных. Для проведения опытов использовали взрослых самцов крыс линии Wistar весом 290-340 г. У наркотизированных 20% уретаном животных (120 мг/кг веса внутривенно) в условиях трахеотомии осуществляли искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом с помощью аппарата KTR-5 (Hugo Sacks Elektronik). Яремную вену катетеризировали для введения апилина и 2% раствора Evans Blue в конце опыта. Сонную артерию катетеризировали для регистрации артериального давления. Грудную клетку вскрывали продольным рассечением грудины и освобождали сердце от перикарда. Для создания региональной ишемии миокарда левый желудочек прошивали атрауматической иглой 5-0 под левым ушком в направлении, перпендикулярном большой оси сердца. Затягивание лигатуры на передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), находящейся в толще прошитого миокарда, прекращало кровоснабжение участка миокарда; ослабление лигатуры приводило к восстановлению коронарного кровотока [16].

Гемодинамические показатели регистрировали в ходе всего опыта в режиме *on-line*. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли тензотометрическим датчиком, присоединенным к катетеру, с помощью полиграфа Biograph-4 (Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения). Для подтверждения моделирования региональной ишемии, вызванной окклюзией ПНА, использовали показания ЭКГ в отведении, соответствующем II. Запись показателей на компьютер выполнена с помощью аналого-цифрового преобразователя USB 6210 и специальной программы в системе LabView 7 (National Instruments, США).

Протокол эксперимента. После окончания препарирования животного следовал 30-мин период стабилизации гемодинамических показателей (исходное состояние). Животные произвольным образом были распределены на экспериментальные группы. После 40-мин окклюзии ПНА внутривенно болюсно вводили A12 или его структурные аналоги AI, AII, AIII и AIV, затем следовал 60-мин период восстановления коронарного кровотока. Пептиды вводили в дозе 35, 70, 350 или 700 нмоль/кг веса крысы одновременно с началом реперфузии, животным контрольной группы (К) вместо A12 и его аналогов внутривенно вводили физиологический раствор в том же объеме. В конце опыта для идентификации зоны риска (ЗР) и интактной области миокарда реокклюдировали ПНА и в яремную вену вводили болюсом 2,0 мл 2% раствора Evans Blue. Затем вырезали сердце и выделяли левый желудочек (ЛЖ) для последующего определения размеров ИМ. В отдельных

сериях опытов выделяли ЗР сердца в исходном состоянии или в конце реперфузии. Ткань замораживали в жидком азоте для последующего анализа метаболитов.

Измерение размеров инфаркта. Использовали метод гистохимической локализации ЗР и инфаркта миокарда (ИМ) при окрашивании ткани 2,3,5-трифенилтетразолий хлоридом (ТФТ) [16]. Из ЛЖ готовили поперечные срезы толщиной около 1,5-2,0 мм, которые затем инкубировали 10 мин в 1% растворе ТФТ в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4 при 37°C). В результате интактная область ЗР – в кирпично-красный, а зона ИМ оставалась неокрашенной (телесного цвета). Полученные образцы сканировали, площади ИМ и ЗР определяли методом компьютерной планиметрии, используя программу Imagesal. После этого срезы взвешивали для определения массы ЛЖ. В каждой группе рассчитывали отношения зоны риска/масса левого желудочка (ЗР/ЛЖ) и инфаркт миокарда/зона риска (ИМ/ЗР) в % [17].

Повреждение миокардиальной ткани. Оценивали по увеличению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме крови. Около 0,5 мл крови собирали в гепаринизированные пробирки из венозного катетера в исходном состоянии (перед окклюзией ПНА) и после часа реперфузии. Плазму отделяли центрифугированием (1600×g в течение 10 мин при 4°C). Активность ферментов определяли на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 при λ=340 нм и выражали в МЕ/л плазмы.

Приготовление тканевых экстрактов. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) в гомогенизаторе Ultra-Turax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием при 2800×g в течение 10 минут при 4°C. Супернатанты нейтрализовали 5 М K₂CO₃ до pH 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при -20°C до определения метаболитов. Сухой вес гомогенизированной ткани определяли после высушивания образцов в течение суток при 110°C.

Определение метаболитов энергетического обмена в зоне риска. АТФ и фосфокреатин (ФКр) в тканевых экстрактах определяли спектрофотометрически, используя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, гексокиназу и креатинкиназу [18]. Содержание АДФ и АМФ в тканевых экстрактах определяли с помощью миокиназы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы [19]. Для определения креатина (Кр) использовали сопряженные реакции с креатинкиназой, пируваткиназой и лактатдегидрогеназой [20]. Лактат определяли с помощью лактатдегидрогеназы [21]. Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сухого веса.

Реагенты. Для синтеза пептидов использовали производные аминокислот, реагенты и растворители фирм Bachem и Fluka (Швейцария). Для определения метаболитов и оценки размеров ИМ применяли реагенты фирмы Sigma Chemical Co. (США). Активности ЛДГ и МВ-КК в плазме определяли, используя наборы фирмы BioSystems (Испания).

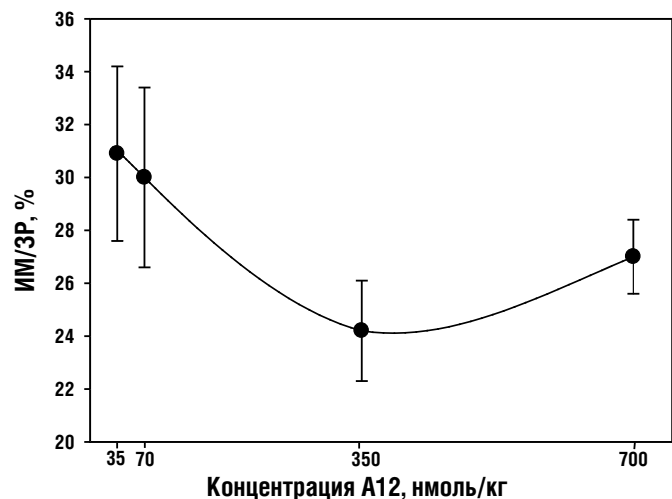
Статистическая обработка данных. Значения выражены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения. Различия между группами подтверждались статистически с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) методом множественных сравнений, используя t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми эти отличия считали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние различных доз А12 на размеры инфаркта миокарда, гемодинамические показатели и активность маркеров некроза.

Гистохимический анализ срезов ЛЖ после реперфузии не выявил достоверных различий в ЗР между группами: эта величина составляла в среднем $38,4 \pm 1,8\%$ от веса ЛЖ. В контроле величина инфаркта миокарда составляла $40,5 \pm 2,1\%$ для серии опытов из 18 животных. Достоверных отличий между размерами ИМ при использовании различных доз А12 не было выявлено (рис. 1). Однако введение А12 в дозах 35 и 70 нмоль/кг достоверно снижало размеры ИМ по сравнению с контролем на 24 и 26% соответственно. Наибольший эффект был обнаружен при использовании А12 в дозе 350 нмоль/кг веса крысы – такая доза уменьшала ИМ на 40% по сравнению с контролем. Увеличение дозы А12 до 700 нмоль/кг не приводило к улучшению защиты: в этом случае размеры ИМ снижались на 33% по сравнению с контролем.

Рис.1. Дозозависимое влияние А12 на размеры ИМ у наркотизированных крыс *in vivo*. Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 10 опытов



В исходном состоянии систолическое артериальное давление (САД) было практически одинаковым во всех группах

Таблица 2. Дозозависимое влияние внутривенного введения А12 на показатели гемодинамики у наркотизированных крыс *in vivo*

		Контроль	А12(35)	А12(70)	А12(350)	А12(700)
САД, мм рт.ст.	Исходные значения	95 ± 2	96 ± 6	93 ± 6	90 ± 3	98 ± 8
	Начало реперфузии	94 ± 1	82 ± 6	76 ± 8^b	54 ± 3^{ab}	54 ± 2^{ab}
	Конец реперфузии	96 ± 3	95 ± 7	96 ± 11	82 ± 4^b	73 ± 5^{ab}
ЧСС, уд/мин	Исходные значения	365 ± 6	353 ± 7	364 ± 3	353 ± 8	320 ± 22
	Начало реперфузии	361 ± 4	314 ± 7^{ab}	281 ± 28^{ab}	224 ± 17^{ab}	112 ± 18^{ab}
	Конец реперфузии	362 ± 4	318 ± 11^{ab}	331 ± 24	328 ± 4^{ab}	323 ± 19^b

Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 10 опытов. Достоверно ($p < 0,05$) отличается от: а – исходного значения, б – контроля. ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление. В скобках указаны дозы А12 в нмоль/кг веса.

и составляло 94 ± 1 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 351 ± 8 мин⁻¹. В контроле введение физиологического раствора не приводило к изменению САД и ЧСС при последующей реперфузии (табл. 2). Использование А12 в дозах 35 и 70 нмоль/кг после региональной ишемии достоверно снижало САД ко второй минуте реперфузии – до 86 и 76% от исходного уровня соответственно. К окончанию реперфузии САД практически полностью восстанавливалось до исходного значения. В группах А12(350) и А12(700) после введения пептида САД достоверно уменьшалось до 64% от исходного значения к пятой и седьмой минуте реперфузии соответственно. К концу реперфузии этот показатель восстанавливался до 92 и 75% соответственно. Сразу после введения А12 в экспериментальных группах А12(35), А12(70), А12(350) и А12(700) одновременно с падением САД происходило кратковременное (в пределах 10 с) снижение ЧСС на 6, 17, 34 и 66% от исходного значения соответственно, и практически полное восстановление этого параметра до исходного значения в течение 5 минут. В течение последующей реперфузии наблюдалось незначительное снижение этого параметра по сравнению с контролем, которое не превышало 7-10% от исходного состояния к концу реперфузии.

Изменения активности маркеров некроза – ЛДГ и МВ-КК – в плазме были изучены при введении наиболее эффективной дозы А12 (350 нмоль/кг). Из данных, приведенных в табл. 3, очевидно, что развитие ИМ в контроле сопровождалось значительным увеличением активности обоих ферментов в конце реперфузии по сравнению с исходным состоянием (до окклюзии ПНА). Под влиянием А12(350) активности ЛДГ и МВ-КК в плазме достоверно снижались на 47% ($p < 0,05$) и 56% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем соответственно. Эти данные указывают на снижение повреждения мембран кардиомиоцитов под действием А12 при моделировании острого инфаркта миокарда.

Таким образом, оптимальная доза А12 (350 нмоль/кг) наиболее эффективно снижала размеры ИМ и уменьшала разрывы сарколеммы кардиомиоцитов в зоне риска к окончанию реперфузии. В то же время при использовании этой дозы отмечена значительная степень падения САД и ЧСС в ответ на введение пептида.

Таблица 3. Влияние внутривенного введения пептида A12 на активности маркеров некроза в плазме у наркотизированных крыс in vivo

	Исходные значения	Конец реперфузии	
		Контроль	A12(350)
МВ-КК, МЕ/л	274,3 ± 27,3	2173,4 ± 71,0 ^a	915,1 ± 131,2 ^{ab}
ЛДГ, МЕ/л	91,7 ± 20,5	1521,4 ± 134,4 ^a	704,3 ± 133,5 ^{ab}

Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 6 опытов. Достоверно ($p < 0,05$) отличается от: а – исходного значения, б – контроля. В скобках указана доза A12 в нмоль/кг веса.

Влияние структурных аналогов пептида A12 на размеры инфаркта миокарда, гемодинамические показатели и активность маркеров некроза.

Величины ЗР и ИМ при введении различных доз структурных аналогов A12 сопоставлены со значениями в контроле и для оптимальной дозы A12 в табл. 4. Во всех экспериментальных группах величина ЗР достоверно не отличалась от контрольной и в среднем составляла $38,7 \pm 0,6\%$ от веса ЛЖ. Это свидетельствовало о том, что ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда было моделировано стандартным образом во всех группах. Оценка размеров ИМ показала, что структурные аналоги AI (35, 70, 350, 700 нмоль/кг), AII (70, 350, 700 нмоль/кг) и AIII (35, 70 нмоль/кг) достоверно ограничивали ИМ по сравнению с контролем. Введение аналогов AIII и AIV в дозе 350 нмоль/кг не обеспечивало достоверного снижения величины ИМ по сравнению со значением в контроле. При этом для групп AI (35, 350, 700), AII (70) и AIII (35) достоверных отличий в ограничении размеров ИМ по сравнению с оптимальной дозой природного пептида A12(350) выявлено не было.

Степень уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения сердца пептидами может быть охарактеризована непараметрическим критерием - рангом, увеличение которого отвечает снижению такой способности [22]. По ограничению размеров ИМ эффективность защиты пептидами снижалась

в ряду: AI(700)>A12(350)>AII (70)>AIII (35)>AI (350) (табл. 4).

Результаты введения структурных аналогов на активность МВ-КК и ЛДГ в плазме крови наркотизированных крыс представлены в табл. 5. Под действием структурных аналогов AI (70, 350, 700 нмоль/кг), AII (70, 350 нмоль/кг), AIII (70 нмоль/кг) и AIV(350) активность МВ-КК к окончанию реперфузии достоверно снижалась по сравнению с контролем. В группах AI (35), AII (700) и AIII (35) активность данного фермента достоверно не отличалась от контроля. Для групп AI (70, 350) и AII (350) не было обнаружено достоверных отличий в уменьшении активности МВ-КК по сравнению с оптимальной дозой природного пептида A12(350). По снижению активности МВ-КК защита пептидами уменьшалась в следующей последовательности: AII (350)> A12(350)>AI (70)>AI (350)>AIII (70).

Аналогичным способом была проведена оценка влияния пептидов на активность ЛДГ в плазме крови крыс. Способность пептидов уменьшать активность этого маркера некроза снижалась следующим образом: A12(350)>AI(350)>AI(35)>AII(350)>AII(70).

Действие структурных аналогов пептида A12 на САД и ЧСС в ходе опыта представлено в табл. 6. В исходном состоянии САД было практически одинаковым во всех экспериментальных группах и составляло в среднем 91 ± 1 мм рт. ст. Введение всех структурных аналогов A12 приводило к падению САД на первых минутах реперфузии, также как и введение природного пептида A12(350). Достоверное снижение САД в начале

Таблица 4. Влияние внутривенного введения пептида A12 и его структурных аналогов на величину ЗР и ИМ у наркотизированных крыс in vivo

	ЗР/ЛЖ, %	ИМ/ЗР, %	Ранг
Контроль	38,6 ± 1,6	40,5 ± 2,1	
A12 (350)	41,5 ± 2,7	24,2 ± 1,9 ^a	2
AI (35)	37,4 ± 2,4	31,4 ± 3,5 ^a	8
AI (70)	37,2 ± 1,5	30,7 ± 2,2 ^{ab}	7
AI (350)	37,1 ± 1,4	29,6 ± 1,8 ^a	5
AI (700)	40,1 ± 1,9	21,4 ± 1,4 ^a	1
AII (70)	41,1 ± 1,2	26,0 ± 2,9 ^a	3
AII (350)	38,3 ± 1,6	30,6 ± 1,9 ^{ab}	6
AII (700)	36,0 ± 2,8	33,3 ± 2,8 ^{ab}	10
AIII (35)	40,4 ± 1,7	26,9 ± 3,3 ^a	4
AIII (70)	40,3 ± 2,1	32,0 ± 2,6 ^{ab}	9
AIII (350)	36,3 ± 5,6	41,3 ± 5,6 ^b	12
AIV (350)	38,3 ± 2,3	34,2 ± 3,6 ^b	11

Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 10 опытов. Достоверно ($p < 0,05$) отличается от: а - контроля, б – A12(350). В скобках указаны дозы пептидов в нмоль/кг веса. Жирным шрифтом выделены структурные аналоги, которые ограничивают ИМ в той же степени, что и пептид A12(350).

Таблица 5. Влияние внутривенного введения пептида A12 и его структурных аналогов на активность маркеров некроза у наркотизированных крыс in vivo

	МВ-КК, МЕ/л	Ранг	ЛДГ, МЕ/л	Ранг
Исходные значения	274,3 ± 27,3		91,7 ± 20,5	
Конец реперфузии				
Контроль	2173,4 ± 71,0 ^a		1521,4 ± 134,4 ^a	
A12 (350)	915,1 ± 131,2 ^{ab}	2	704,3 ± 133,5 ^{ab}	1
AI (35)	2221,8 ± 171,3 ^{ab}	10	857,0 ± 111,9 ^{ab}	3
AI (70)	935,5 ± 50,8 ^{ab}	3	1035,3 ± 160,1 ^{ab}	8
AI (350)	1078,1 ± 53,5 ^{ab}	4	718,3 ± 103,4 ^{ab}	2
AI (700)	1450,4 ± 98,6 ^{abv}	6	1022,0 ± 79,3 ^{ab}	6
AII (70)	1545,2 ± 133,8 ^{abv}	8	900,9 ± 68,1 ^{ab}	5
AII (350)	893,6 ± 88,6 ^{ab}	1	892,1 ± 152,0 ^{ab}	4
AII (700)	1905,2 ± 107,5 ^{ab}	9	1704,4 ± 216,5 ^{ab}	12
AIII (35)	2296,2 ± 137,4 ^{ab}	11	1097,7 ± 175,9 ^a	11
AIII (70)	1362,6 ± 150,0 ^{abv}	5	1038,2 ± 55,5 ^{ab}	9
AIII (350)	2845,2 ± 452,9 ^{ab}	12	1072,7 ± 180,3 ^a	10
AIV (350)	1472,6 ± 101,4 ^{abv}	7	1030,8 ± 117,3 ^{ab}	7

Данные представлены как $M \pm t$ для серии из 6 опытов. Достоверно ($p < 0,05$) отличается от: а – исходного значения, б – контроля, в – A12(350). В скобках указаны дозы пептидов в нмоль/кг веса.

реперфузии по сравнению с исходными значениями наблюдали в большей степени в группах AIII(350) и AIV(350) (на 30 и 36% соответственно) и в меньшей степени в группе AI(350) (на 13%). При введении всех доз структурных аналогов AI и AII, а также AIII в дозах 35 и 70 нмоль/кг уменьшение САД было достоверно меньше, чем при использовании оптимальной дозы пептида A12. Во всех экспериментальных группах со структурными аналогами за исключением AIII(350) и AIV(350) к концу реперфузии наблюдали практически полное восстановление этого показателя до исходных значений.

В исходном состоянии во всех экспериментальных группах ЧСС была в пределах физиологической нормы и составляла в среднем 354 ± 4 мин⁻¹. Введение всех исследованных доз структурных аналогов A12 вызывало кратковременное (до 5 с) снижение ЧСС на этапе ранней реперфузии. Однако это снижение было достоверно меньше, чем под действием природного пептида в дозе 350 нмоль/кг. В дальнейшем ЧСС быстро восстанавливалась во всех экспериментальных группах за исключением AI(700) и AIV(350), в которых восстановление было снижено в той же степени, что и в группе A12(350). Таким образом, введение структурных аналогов AI, AII и AIII вызывало существенно меньшие нарушения гемодинамики во время реперфузии, чем использование природного пептида. В группе AIV(350) отмечены изменения САД и ЧСС, сопоставимые по величине с этими показателями для группы A12(350).

Обобщение данных по ограничению размеров ИМ и активности маркеров некроза в плазме крови позволяют провести оценку эффективности защиты сердца пептидом A12 и его структурными аналогами. В табл. 7 представлены суммарные ранги экспериментальных групп, учитывающие эти показатели необратимого ишемического и реперфузионного повреждения. Наиболее эффективным кардиопротектором представляется природный пептид A12 в дозе 350 нмоль/кг. Однако

его использование в качестве потенциального лекарственного препарата является нерациональным из-за сильного снижения САД и ЧСС при реперфузии в ответ на его введение. Следующими в ряду эффективности являются структурные аналоги AI и AII в дозе 350 нмоль/кг. Эти соединения ограничивают ИМ и снижают активности МВ-КК и ЛДГ в той же степени, что и природный пептид A12 (табл. 4, 5). В то же время, их использование вызывает меньшие нарушения гемодинамики по сравнению с A12(350). Группы AI(700) и AII(70) обнаруживали такое же ограничение ИМ, как и в группе A12(350), однако для них была характерна высокая активность маркеров некроза в плазме. В остальных группах более высокие ранги свидетельствовали либо о меньшем ограничении размеров ИМ, либо о высокой активности МВ-КК и ЛДГ в плазме. На основании этих результатов можно сделать заключение о том, что потенциальными кандидатами на роль лекарственного средства при остром коронарном синдроме могут быть пептиды AI и AII. При использовании модели острого инфаркта миокарда у крыс оптимальная доза для внутривенного введения пептидов составляет 350 нмоль/кг.

Действие пептида A12 и его структурных аналогов на метаболизм ишемизированного миокарда.

Для оценки влияния пептидов на метаболизм ЗР нами были выбраны: природный апелин A12, аналог AI, оказывающий мощное протекторное действие на сердце при остром ИМ, и аналог AIV, не обладающий защитным эффектом (табл. 6,7). В табл. 8 сопоставлено влияние этих пептидов на содержание адениннуклеотидов, фосфокреатина, креатина и лактата в ЗР в конце реперфузии по сравнению с содержанием этих метаболитов в контрольной группе и в исходном состоянии.

К концу реперфузии в контроле содержание АТФ и Σ АН было снижено в 4 и 2 раза по сравнению с исходными значе-

Таблица 6. Влияние внутривенного введения пептида A12 и его структурных аналогов на показатели гемодинамики у наркотизированных крыс in vivo

	САД			ЧСС		
	Исходные значения, мм рт.ст.	Начало реперф., мм рт.ст.	Конец реперф., мм рт.ст.	Исходные значения, уд/мин	Начало реперф., уд/мин	Конец реперф., уд/мин
Контроль	95 ± 2	94 ± 1	96 ± 3	365 ± 6	361 ± 4	362 ± 4
A12 (350)	90 ± 3	54 ± 3 ^{аб}	82 ± 4 ^б	353 ± 8	224 ± 17 ^{аб}	328 ± 4 ^{аб}
AI (35)	96 ± 3	91 ± 3 ^б	98 ± 3 ^б	339 ± 8	330 ± 9 ^{бб}	331 ± 8 ^{бб}
AI (70)	90 ± 4	83 ± 5 ^б	88 ± 9	384 ± 10	375 ± 14 ^б	383 ± 10 ^{бб}
AI (350)	88 ± 4	76 ± 4 ^{абб}	91 ± 3	354 ± 7	328 ± 5 ^{абб}	354 ± 7 ^б
AI (700)	88 ± 4	81 ± 3 ^{бб}	91 ± 3	347 ± 3	334 ± 4 ^{абб}	332 ± 4 ^{аб}
AII (70)	91 ± 4	89 ± 4 ^б	90 ± 3	350 ± 7	343 ± 8 ^{бб}	338 ± 9 ^б
AII (350)	87 ± 4	76 ± 4 ^{бб}	89 ± 3	359 ± 11	330 ± 13 ^{бб}	357 ± 10 ^б
AII (700)	88 ± 6	83 ± 6 ^{бб}	89 ± 6	359 ± 23	350 ± 26 ^б	355 ± 22
AIII (35)	93 ± 3	91 ± 4 ^б	97 ± 4	338 ± 9	323 ± 8 ^{бб}	327 ± 12 ^б
AIII (70)	96 ± 5	90 ± 4 ^б	93 ± 6	349 ± 14	334 ± 13 ^{бб}	339 ± 16 ^б
AIII (350)	91 ± 6	63 ± 5 ^{аб}	76 ± 7 ^{аб}	366 ± 11	347 ± 11 ^б	351 ± 20
AIV (350)	91 ± 3	58 ± 2 ^{аб}	81 ± 3 ^{аб}	349 ± 6	276 ± 14 ^{абб}	324 ± 6 ^{аб}

Данные представлены как M±t для серии из 10 опытов. Достоверно (p<0,05) отличается от: а – исходного значения, б – контроля, в – A12(350). В скобках указаны дозы пептидов в нмоль/кг веса.

Таблица 7. Оценка эффективности снижения необратимого повреждения миокарда пептидами

Группа	A12 (350)	AI (35)	AI (70)	AI (350)	AI (700)	AII (70)	AII (350)	AII (700)	AIII (35)	AIII (70)	AIII (350)	AIV (350)
Ранг	5	21	18	11	13	16	11	31	26	23	34	25

Таблица 8. Влияние природного пептида A12 и его структурных аналогов AI и AIV на метаболическое состояние ЗР

	Исходное состояние	Реперфузия			
		Контроль	A12(350)	AI(350)	AIV(350)
АТФ	20,21 ± 1,13	5,63 ± 0,48 ^а	6,95 ± 0,61 ^а	9,41 ± 0,74 ^{аб}	7,32 ± 0,52 ^{аб}
АДФ	5,63 ± 0,53	4,12 ± 0,42 ^а	4,18 ± 0,36 ^а	4,13 ± 0,67	3,86 ± 0,55 ^а
АМФ	1,34 ± 0,30	1,78 ± 0,29	1,76 ± 0,17	1,70 ± 0,29	1,50 ± 0,12
ΣАН	27,18 ± 1,19	11,53 ± 1,12 ^а	12,89 ± 0,91 ^а	14,89 ± 0,96 ^{аб}	12,68 ± 0,43 ^а
ЭП	0,85 ± 0,02	0,67 ± 0,01 ^а	0,70 ± 0,01 ^{аб}	0,75 ± 0,01 ^{абб}	0,73 ± 0,02 ^{аб}
ФКр	20,50 ± 1,77	6,12 ± 1,15 ^а	15,34 ± 2,75 ^б	18,92 ± 3,05 ^б	12,67 ± 0,43 ^{аб}
Кр	46,12 ± 3,62	35,64 ± 3,64	31,46 ± 1,18 ^а	37,83 ± 4,86	29,05 ± 0,73 ^а
ΣКр	66,62 ± 3,29	41,75 ± 3,51 ^а	46,80 ± 3,92 ^а	56,75 ± 2,89 ^б	41,72 ± 0,53 ^{аг}
Лактат	0,56 ± 0,10	9,52 ± 0,83 ^а	5,35 ± 0,47 ^{аб}	3,22 ± 0,34 ^{абб}	11,92 ± 1,30 ^{абг}

Данные представлены как M±t для серии из 10 опытов. Достоверно (p<0,05) отличается от: а – исходного значения, б – контроля, в – A12(350), г – AI(350). В скобках указаны дозы пептидов в нмоль/кг веса. ΣАН=АТФ+АДФ+АМФ. Энергетический потенциал (ЭП) = (АТФ+0,5АДФ)/ΣАН. Общий креатин (ΣКр) = ФКр+Кр.

ниями соответственно. В этой группе наблюдали только 30% восстановление ФКр, почти 40% снижение Σ Кр и значительное увеличение содержания лактата по сравнению с этими показателями до окклюзии ПНА. Введение A12 не влияло на сохранение пула адениннуклеотидов в ЗР по сравнению с контролем. Применение структурных аналогов AI(350) и AIV(350) улучшало сохранение АТФ, но не влияло на содержание АДФ и АМФ по сравнению с контролем. При использовании AI в дозе 350 нмоль/кг содержание Σ АН было значительно выше, чем в контроле. Также в этой группе наблюдали значительное увеличение энергетического потенциала постишемических кардиомиоцитов ЗР по сравнению с A12(350).

Введение всех пептидов значительно улучшало сохранение ФКр и Σ Кр в ЗР по сравнению с контролем. Особенно это проявлялось при использовании структурного аналога AI в дозе 350 нмоль/кг, в этом случае ФКр и Σ Кр достоверно не отличались от исходных значений. Введение пептидов A12(350) и AI(350) значительно уменьшало накопление лактата в ЗР по сравнению с контролем. При этом его уровень в группе AI(350) был достоверно ниже, чем в группе A12(350). Применение структурного аналога AIV в дозе 350 нмоль/кг не влияло на содержание лактата по сравнению с контролем. Таким образом, эффективность метаболической защиты ЗР пептидами возрастает в ряду: AIV(350) < A12(350) < AI(350).

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеющиеся в современной литературе данные показывают, что природные апелин-13 и апелин-12 ограничивали размер ИМ у экспериментальных животных в условиях острых опытов *in vitro* и *in vivo* [3-7]. В хронических экспериментах *in vivo* пятидневное введение пептида [Pyr¹]апелина-13 после окклюзии ПНА уменьшало размеры ИМ к окончанию двухнедельного периода реперфузии [4]. В то же время для повышения биологической стабильности С-концевых фрагментов апелина целесообразна химическая модификация этих природных пептидов. На такую необходимость указывает короткий период полужизни апелина в плазме крови после его внутривенного введения [10]. Ранее нами было продемонстрировано ограничение острого ИМ у крыс *in vivo* с помощью пептида AI – аналога A12, защищенного от действия аминопептидаз метилированием N-концевого остатка аргинина [11]. В работе Wang и соавт. было изучено влияние двух структурных аналогов [Pyr¹]апелина-13 на ишемическое и реперфузионное повреждение сердца у мышей *in vivo* [12]. При этом наиболее оптимальная модификация пептида, включающая бромирование С-концевого фенилаланина, не приводила к ухудшению кардиопротекторных свойств по сравнению с природным [Pyr¹]апелина-13. Одновременно наблюдалась меньшая деградация модифицированной структуры под действием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Влияние модификации апелина-36 по N-концу полиэтиленгликолем (ПЭГ, 40кДа) было изучено на крысах с ИМ в работе Jia и соавт. [13]. Инфузия ПЭГ-апелина-36 в течение 20 мин поддерживала более высокий уровень апелина-36 в плазме крови в течение 2 ч и обеспечивала увеличение фракции выброса сердца по сравнению с инфузией немодифицированного апелина-36. Эти данные указывают на рациональность химической модификации пептидов апелина для повышения их устойчивости в биологических средах.

Настоящая работа посвящена изучению влияния структурных аналогов апелина-12, химически модифицированных

по С- и N-концу. Эти новые биологически активные молекулы тестировали в широком диапазоне доз на модели региональной ишемии и реперфузии сердца крысы в сравнении с природным пептидом A12. Для оценки их защитного действия использовали комплекс параметров. Необратимое ишемическое и реперфузионное повреждение сердца оценивали по размеру ИМ и активности маркеров некроза ЛДГ и МВ-КК в плазме крови с помощью рангового метода. Данный подход позволил выявить два модифицированных пептида AI(350) и AII(350), эффективность защиты которых была наиболее близка к таковой у природного A12(350) (табл. 7). При анализе гемодинамических показателей было обнаружено, что оба модифицированных пептида AI(350) и AII(350) в достоверно меньшей степени снижали САД и ЧСС по сравнению с природным A12(350) при внутривенном введении (табл. 6). Это свидетельствует об определенных преимуществах использования этих аналогов при ОКС по сравнению с природным пептидом A12. В дополнение к этому структурный аналог AI улучшал метаболическое состояние ЗР в конце реперфузии по сравнению с контролем (табл. 8). При его введении обнаружено достоверное большее увеличение энергетического потенциала кардиомиоцитов и снижение содержания лактата по сравнению с этими показателями при использовании природного пептида A12. Лучшее энергетическое обеспечение кардиомиоцитов ЗР под действием AI и A12 хорошо согласовывалось с ограничением размера ИМ. Несмотря на то, что пептид AI модифицирован только с N-конца, а пептид AII – с обоих концов (табл. 1), достоверных отличий между ними по совокупности параметров, характеризующих ишемическое и реперфузионное повреждение, на данной экспериментальной модели выявлено не было. Однако по способности ограничивать размер ИМ структурный аналог AII был менее эффективен по сравнению с природным пептидом A12. Возможно, это связано с модификацией С-концевого фенилаланина в структуре AII. Замена С-концевого фенилаланина на d-аланин в аналоге AIV приводила к дальнейшему уменьшению ограничения размеров ИМ по сравнению с A12 (табл. 4), которое сочеталось с ухудшением метаболического состояния ЗР (табл. 8). Эти данные указывают на важную роль С-концевого остатка фенилаланина в связывании пептида с APJ рецептором, приводящем к запуску сигнального каскада реперфузионных киназ, обеспечивающего закрытие митохондриальной поры и, тем самым, снижение гибели кардиомиоцитов в ЗР [3,6]. Данное предположение хорошо согласуется с результатами работ [14,23,24], показывающими, что замена или удаление С-концевого остатка фенилаланина снижает гипотензивные свойства апелина-13 и ингибирует интернализацию APJ рецептора. В то же самое время, на данной экспериментальной модели мы не наблюдали отмену гипотензивного действия пептида AIV в противоположность работе Lee и соавт. [14]. В целом, его защитное действие по ограничению размеров ИМ, улучшению метаболического состояния ЗР, снижению активности маркеров некроза в плазме крови было значительно слабее, чем природного пептида A12 и структурных аналогов AI и AII (табл. 4-8). Поэтому пептид AIV нельзя считать функциональным антагонистом APJ рецептора.

Помимо модификации N-концевого остатка аргинина метильной группой в α положении (как в аналогах AI и AII) был использован другой подход – включение нитрогруппы в гуанидиновую группу остатка аргинина для придания пептиду свойств донора NO (табл. 1). Такая замена при использовании

малых доз пептида AIII (35 нмоль/кг) обеспечивала достоверное ограничение размера ИМ по сравнению с контролем (табл. 4) и незначительные изменения показателей гемодинамики (табл. 6). Однако при увеличении дозы до 350 нмоль/кг – оптимальной для пептидов A12, AI и AII – наблюдалась потеря защитного действия, возможно связанная со снижением и недостаточным восстановлением САД и ЧСС, которые были обусловлены цитотоксическим действием NO [25]. Пептид AIII является перспективным для защиты сердца от ишемического и реперфузионного повреждения, что ранее было подтверждено на модели изолированного перфузируемого сердца крысы [15]. Эта оригинальная структура нуждается в более тщательном изучении, в том числе с использованием спиновых ловушек NO для подтверждения взаимосвязи между образованием NO и вазодилаторными свойствами пептида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурные аналоги природного пептида A12 способны оказывать протекторное действие при моделировании острого ИМ, которое заключается в ограничении размеров ИМ, улуч-

шении энергетического состояния ЗР и уменьшении активной маркеров некроза в плазме крови. Наиболее эффективную защиту и меньшие изменения показателей гемодинамики обеспечивали пептиды AI и AII в дозе 350 нмоль/кг. Такая доза соответствует оптимальной для природного пептида A12. Таким образом, структурные аналоги пептида A12, являющиеся фармакологическими агонистами APJ рецептора, могут быть использованы в качестве основы для создания оригинальных лекарственных средств, использующихся при терапии ОКС.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 11-04-00078а)

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы признательны сотрудникам лаборатории синтеза пептидов ФГБУ «РКНПК» Минздрава России за предоставление пептидов для проведения исследования.

Список литературы

1. Свистов А.С., Рыжман Н.Н., Поляков В.П. Острый коронарный синдром. В кн.: Крюков Н.Н., Поляков В.П., Николаевский Е.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). Самара, 2010; с. 306-322.
2. Pitkin S, Maguire J, Bonner T, Davenport A. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology and Function. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 331–342.
3. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007; 102: 518–528.
4. Azizi Y, Faghihi M, Imania A, Roghanib M, Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013; 46:76-82.
5. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Пелогейкина Ю.А., Студнева И.М., Кхатри Д.Н., Цкитишвили О.В., Беспалова Ж.Д., Азьмуко А.А., Сидорова М.В., Палькеева М.Е. Уменьшение реперфузионного повреждения сердца у крыс in vivo пептидом апелином-12. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2011;152: 86-89.
6. Rastaldo R, Cappello S, Folino A et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(6):H2308- H2315.
7. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30: 1144-1152.
8. Tatemoto K., Takayama K., Zou M.X., Kumaki I., Zhang W., Kumano K., et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99(2-3): 87–92.
9. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Пелогейкина Ю.А., Студнева И.М., Кхатри Д.Н., Цкитишвили О.В., Беспалова Ж.Д., Азьмуко А.А., Сидорова М.В., Палькеева М.Е., Чазов Е.И. Участие NO-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Кардиология* 2012; 52(2): 52-58.
10. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 551–558.
11. Писаренко О.И., Пелогейкина Ю.А., Беспалова Ж.Д., Серебрякова Л.И., Сидорова М.В., Азьмуко А.А., Кхатри Д.Н., Студнева И.М., Палькеева М.Е., Цкитишвили О.В., Молокоедов А.С. Ограничение инфаркта миокарда структурным аналогом пептида апелина-12. *ДАН* 2012; 443(1): 127-129.
12. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, Haddad G, Wang Z et al. Loss of Apelin Exacerbates Myocardial Infarction Adverse Remodeling and Ischemia-reperfusion Injury: Therapeutic Potential of Synthetic Apelin Analogues. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): e000249.
13. Jia ZQ, Hou L, Leger A, Wu I, Kudej AB, Stefano J, Jiang C, Pan CQ, Akita GY. Cardiovascular effects of a PEGylated apelin. *Peptides* 2012; 38(1):181-188.
14. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the Terminal Residue of Apelin-13 Antagonizes Its Hypotensive Action. *Endocrinology* 2005; 146: 231–236.
15. Сидорова М.В., Азьмуко А.А., Палькеева М.Е. и др. Синтез и изучение кардиопротекторных свойств апелина-12 и его структурных аналогов. *Биоорганическая химия* 2012; 38(1): 40–51.
16. Kitakaze M, Takashima S, Funaya H et al. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size. *Am J Physiol* 1997; 272: H2071- H2078.

17. Писаренко О.И., Студнева И.М., Серебрякова Л.И., Цки-тишвили О.В., Тимошин А.А. Защита миокарда крыс селективным ингибитором Na⁺/H⁺ обмена и ишемическим preconditionированием. Кардиология 2005; 45(2): 37-44.
18. Lamprecht W, Stein P, Heinz F, Weisser H. Creatine Phosphate. In: Methods of enzymatic analysis (H.U. Bergmeyer ed.). Academic Press, NY 1974, 1777-1781.
19. Jaworek D, Gruber W, Bergmeyer HU. Adenosine-5'-diphosphate and Adenosine-5'-monophosphate. In: Methods of enzymatic analysis (H.U. Bergmeyer ed.). Academic Press, NY 1974, 2127-2131.
20. Bernt E., Bergmeyer H.U., Mollering H. Creatine. In: Methods of enzymatic analysis (H.U. Bergmeyer ed.). Academic Press, NY 1974, 1772-1776.
21. Gutman I., Wahlenfeld A.W.L. L-(+)-Lactate. In: Methods of enzymatic analysis (H.U. Bergmeyer ed.). Academic Press, NY 1974, 1464-1467.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998, с.324-327.
23. Murza A, Parent A, Besserer-Offroy E, Tremblay H et al. Elucidation of the Structure –Activity Relationships of Apelin: Influence of Unnatural Amino Acids on Binding, Signaling, and Plasma Stability. Chem Med Chem 2012; 7: 318 – 325.
24. Iturrioz X, Gerbier R, Leroux V, Alvear-Perez R, Maigret B, Llorens-Cortes C. By Interacting with the C-terminal Phe of Apelin, Phe255 and Trp259 in Helix VI of the Apelin Receptor Are Critical for Internalization. J Biol Chem, 2010; 285: 32627-32637.
25. Shultz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res, 2004; 61: 402-413.

ДОГОСПИТАЛЬНАЯ И ГОСПИТАЛЬНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В Г. ТОМСКЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель

Отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

PRE-HOSPITAL AND IN-HOSPITAL LETHALITY FROM ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE CITY OF TOMSK ACCORDING TO THE REGISTER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.A. Garganeeva, S.A. Okrugin, K.N. Borel

Head of the General Cardiology and Cardiac Epidemiology Department,
FSBI "RI Cardiology" SB RAMS

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ показателей общей, госпитальной и догоспитальной летальности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в Томске за 27-летний период наблюдения.

Материал и методы: исследование проводилось в рамках программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». За период с 1984 по 2010 год зарегистрировано 24850 случаев заболевания. В остром периоде погибло 9390 больных, в том числе 3314 (36,3%) - в стационаре и 6076 (64,7%) - на догоспитальном этапе.

Результаты исследования: средний уровень общей летальности составил 35,98 %. Госпитальная летальность оказалась выше среди женщин и среди лиц старшей возрастной группы, причем данный показатель увеличивался в основном за счет больных старше 60 лет. Догоспитальная летальность была выше, чем госпитальная, составляя в отдельные годы до 2/3 в структуре общей летальности, и проявлялась в основном внезапной смертью.

Заключение: увеличение госпитальной летальности явилось следствием утяжеления анамнестического фона, на котором развивался инфаркт миокарда, значительного роста числа случаев атипичного начала заболевания, увеличения числа больных, лечившихся в непрофильных стационарах и высокого уровня летальности в последних. Высокая догоспитальная летальность в основном была связана с быстрым наступлением летального исхода, из-за чего для большинства больных существующая система медицинской помощи оказалась недоступной. Полученные данные свидетельствуют о необходимости восстановления в полном объеме диспансеризации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также о повышении санитарной грамотности населения и квалификации врачей первичного звена.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, летальность.

SUMMARY

Aim: the purpose of the research was to analyze the indicators of total, in-hospital, and pre-hospital mortality from acute myocardial infarction (AMI) in Tomsk during the 27-year-long follow-up study.

Subjects and methods: the study was conducted as part of the WHO Register of Acute Myocardial Infarction. From 1984 to 2010, a total of 24,850 AMI cases were registered. During acute period of AMI, 9390 patients died including 3314 (36.3%) and 6076 (64.7%) patients at the in-hospital and pre-hospital stages, respectively.

Results: the total mortality rate was 35.98 %. The in-hospital mortality rates were higher in women of older age group; the rate increased exclusively due to higher mortality in patients older than 60 years. Compared with the in-hospital mortality, the pre-hospital mortality rate was higher and constituted not less than two thirds of the overall mortality.

Conclusion: an increase of the in-hospital mortality rate resulted from the worsening of the clinical and anamnestic AMI aspects due to an increase in the number of patients treated in the non-specialized hospitals and due to the high mortality rates in the past. The high pre-hospital mortality rate was mainly caused by the sudden onset of death and by inaccessibility of the established medical assistance system for most patients with fatal outcome. The findings suggest about the necessity to restore practice of performing comprehensive clinical examinations of patients with cardiovascular diseases, to improve training of the primary care physicians, and to promote health literacy of the population.

Key words: acute myocardial infarction, mortality.

Сведения об авторах

Округин
Сергей Анатольевич

д.м.н., старший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Борель Ксения Ншановна научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Ответственный за связь с редакцией: Гарганеева Алла Анатольевна д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, 634012. г. Томск, ул. Киевская 111-А ФГБУ «НИИ кардиологии», тел.8-382-2-56-52-75, факс. 55-50-57, e-mail: aag@cardio-tomsk.ru

В России с 2003 года наметилась отчетливая положительная динамика снижения смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая острый инфаркт миокарда (ОИМ). Различными исследователями увеличение выживаемости больных объясняется следующими причинами: широким использованием высокоэффективных современных методов лечения (тромболизис, баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий), использованием современных медикаментозных средств, в частности, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов [1-3]; улучшением качества диагностики, в том числе на догоспитальном этапе; сокращением числа заболевших в результате проведения мероприятий первичной профилактики [4]. Тем не менее, ССЗ, по-прежнему, остаются главной причиной заболеваемости и смертности населения нашей страны, и основная доля случаев смерти приходится именно на ОИМ [5-7]. Следовательно, многолетнее мониторинговое наблюдение эпидемиологии ОИМ, проводимое на основе стандартных, жестко унифицированных программ, сохраняет свою актуальность, поскольку именно эти исследования позволяют объяснить причины происходящих изменений, наметить пути к их улучшению и оценить возможности профилактических вмешательств.

Летальность от ОИМ относится к числу важнейших эпидемиологических показателей, поскольку служит объективным индикатором, характеризующим организацию, эффективность и качество оказания медицинской помощи больным с данной патологией. Этот показатель начал изучаться задолго до внедрения популяционных программ по изучению эпидемиологии острых коронарных катастроф. Большая часть работ, выполненных в 50-60-е годы прошлого века, касалась госпитальной летальности [8]. Кратко резюмируя их результаты, можно сказать, что уровень госпитальной летальности варьировал в значительных пределах (от 8 до 49%) и зависел от многих факторов. Среди основных факторов фигурировали тяжесть состояния, возрастно-половой состав заболевших, сроки госпитализации от момента возникновения заболевания, материально-техническое оснащение стационара, квалификация персонала и многое другое [9, 10]. В снижении госпитальной летальности от ОИМ можно выделить два периода. Первый (отмеченный в 60-х годах прошлого века) связан с организацией и широким распространением палат кардиореанимации с автоматизированным дистанционным контролем состояния пациента. Их внедрение позволило снизить госпитальную летальность в первые часы и дни заболевания, преимущественно за счет быстрого распознавания и своевременной помощи при прогностически неблагоприятных нарушениях ритма сердца. Второй период был связан с введением в лечебную практику тромболитической терапии (ТЛТ), позволяющей, в случае ее своевременного проведения, ограничить размер очага некроза, тем самым уменьшить частоту фатальных осложнений, улучшить как ближайший, так и отдаленный прогноз у данного контингента больных [11-13]. Однако, данные первых «Регистров ОИМ» еще в 70-е годы показали, что если

общая годовая летальность при инфаркте миокарда составляла 33-68%, то в ее структуре на госпитальную приходилась, лишь небольшая часть (12-17 %) [1, 7]. Поэтому она не может служить объективным критерием оценки эффективности используемых мер борьбы с ОИМ. Общей закономерностью в летальности при ОИМ является тот факт, что каждый третий – четвертый заболевший погибает на догоспитальном этапе и доля этих пациентов в структуре всех умерших от ОИМ в течение первого месяца составляет 61-82% [14, 15]. Особенность догоспитальной летальности при ОИМ проявляется и в том, что среди умерших на догоспитальном этапе преобладают лица молодых возрастных групп, в то время как в стационарах летальные исходы регистрируются преимущественно у больных пожилого возраста и, в основном, у женщин. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев смерть больных от ОИМ на догоспитальном этапе является внезапной [1, 14]. Следовательно, проблема летальности больных ОИМ, по-прежнему, представляет большой интерес, как в научном, так и в клиническом плане.

Все вышесказанное и определило актуальность настоящего исследования, целью которого явился динамический анализ показателей общей, госпитальной и догоспитальной летальности от ОИМ в Томске за 27-летний период наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ), которая действует в Томске с 1984 года. Эпидемиология ОИМ изучалась среди постоянного населения города в возрасте старше 20 лет. Исследование выполнялось по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ [16]. Диагноз ОИМ устанавливался с использованием стандартных диагностических критериев, учитывающих клинические, электрокардиографические данные, степень активности ферментов сыворотки крови, а в случаях смерти – данные морфологических изменений в миокарде и коронарных сосудах.

Во всех случаях гибели пациентов на догоспитальном этапе диагноз ОИМ верифицирован на аутопсии.

Для оценки статистической значимости различий качественных признаков, выраженных в относительных величинах, использовали непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) для парных значений, а также критерий Фишера для особо малых величин. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

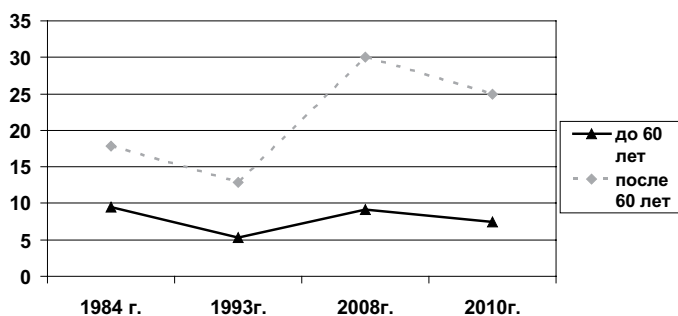
За период с 1984 по 2010 год было зарегистрировано 24850 случаев ОИМ. В возрастной структуре больных за анализируемый период отмечено стабильное возрастание удельного веса лиц в возрасте старше 60 лет. В остром периоде заболевания погибло 9390 больных, в том числе 3314 (36,3%) в стационаре и 6076 (64,7%) – на догоспитальном этапе.

Средний уровень общей летальности больных ОИМ в

Томске за исследуемый период составил 35,98 %. В течение длительного периода времени существенных различий в показателях общей летальности от ОИМ как в целом, так между мужчинами и женщинами, а также в отдельных возрастно-половых группах выявлено не было. Однако, с начала 2000-х годов наметилась стойкая, хотя и статистически не значимая тенденция к росту общей летальности вследствие увеличения соответствующего показателя у мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет.

Уровень госпитальной летальности при ОИМ за все время наблюдения варьировал в довольно широком диапазоне - от 7,52% в 1994 году до 20,22% в 2008 году. Госпитальная летальность на протяжении всего срока наблюдения была значительно выше у женщин, чем у мужчин практически во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Кроме того, ее уровень в старшей возрастной группе (старше 60 лет) был статистически значимо выше, чем в более молодых возрастных группах ($p < 0,05$). Эта особенность не является спецификой данного исследования, а характерна для большинства аналогичных программ, проводившихся как у нас в стране [3, 7], так и за рубежом [17]. При динамическом наблюдении за 27- летний период установлено, что уровень госпитальной летальности, начиная с первого года работы «РОИМ» имел выраженную тенденцию к снижению, преимущественно за счет группы больных старше 60 лет, причем, это в равной степени касалось как мужчин, так и женщин. Достигнув минимальных значений в середине 90-х годов, госпитальная летальность постепенно увеличивалась, и к концу исследования в 2010 году ее уровень составил 19,0 % (в группе мужчин -13,0 %, в группе женщин - 27,0 %). При этом следует отметить, что статистически значимый рост госпитальной летальности наблюдался исключительно в возрастной группе старше 60 лет (Рис.1). В молодых возрастных группах изменения показателя госпитальной летальности были несущественными.

Рис. 1. Госпитальная летальность больных острым инфарктом миокарда в возрасте до и после 60 лет (%)



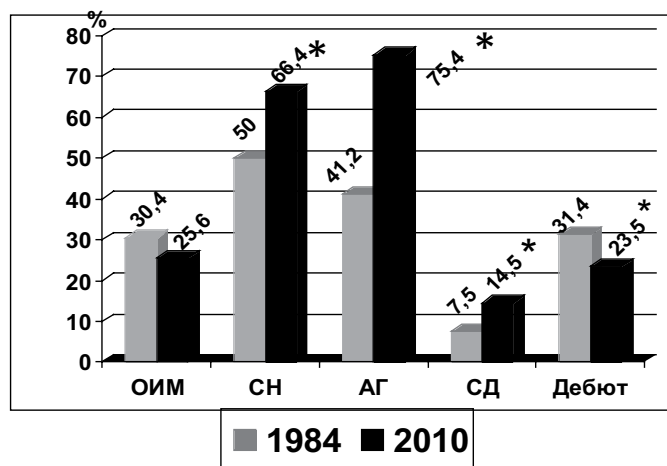
Анализируя догоспитальную летальность у больных с ОИМ, следует отметить, что она всегда была выше, чем госпитальная в среднем на 18% как среди мужчин, так и среди женщин и составляла в отдельные годы до 2/3 в структуре общей летальности. В среднем, уровень догоспитальной летальности от ОИМ у лиц обоего пола за 27 лет составил 21,73%. В 2010 году уровень этого показателя составил 19,3 %. При анализе взаимосвязи особенностей течения догоспитального периода ОИМ с возрастом пациентов, установлено, что на догоспитальном этапе чаще погибали молодые мужчины и молодые женщины. В течение всего срока наблюдения, за исключением 1984 года, уровень догоспитальной летальности среди лиц

моложе 60 лет был существенно выше, чем среди больных старше 60 лет ($p < 0,05$). Кроме того, догоспитальная летальность всегда была выше у мужчин, где данный показатель в среднем на 12% превышал таковой в женской популяции. Необходимо отметить, что средний показатель догоспитальной летальности у мужчин в возрасте 20 лет и старше за весь период исследования составил 27,82%, в то время как у женщин - 19,36% ($p < 0,05$), т.е. догоспитальная летальность в мужской популяции была существенно выше, чем в женской. Количественный анализ случаев гибели больных от ОИМ на догоспитальном этапе показал, что численные различия среди умерших в возрасте до и после 60 лет не существенны. Более того отмечено преобладание в возрастной структуре погибших, за исключением первого и последнего года исследования, лиц старше 60 лет. Необходимо также отметить существенное «утяжеление» клинико-анамнестического фона в случае гибели больных на данном этапе. Анализ данных анамнеза погибших на догоспитальном этапе показал, что за анализируемый период среди них значительно возросло число лиц, страдавших до острого коронарного события стенокардией напряжения, артериальной гипертонией, сахарным диабетом. Кроме того, каждый четвертый умерший перенес в прошлом ОИМ. Вместе с тем, число погибших, для которых смерть от ОИМ на догоспитальном этапе явилась дебютом заболевания ИБС, значительно сократилось (Рис. 2). В течение всего периода исследования до 80% всех летальных исходов на догоспитальном этапе наступило в первые 6 часов заболевания, из них значительная часть - в течение первого часа. Следовательно, в большинстве случаев смерть при ОИМ на данном этапе явилась внезапной, что полностью согласуется с данными литературы [14, 15, 18, 19]. Такое быстрое наступление летального исхода приводило к тому, что ежегодно более половины больных или не успевали обратиться за помощью, или, успев вызвать бригаду скорой медицинской помощи, погибали до ее приезда. Необходимо отметить, что в основном, время доезда бригады скорой медицинской помощи до пациента не превышало 15 минут, т.е. укладывалось в общепринятый норматив. Кроме того, часть больных погибала вследствие несвоевременного обращения за медицинской помощью. В конечном итоге, более чем для половины больных, погибших от ОИМ на догоспитальном этапе, существующая система медицинской помощи при острой коронарной патологии оказалась недостаточной (Рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, общая летальность больных ОИМ в Томске в течение 27-летнего периода наблюдения имела устойчивую тенденцию к увеличению, в первую очередь, за счет повышения показателя госпитальной летальности. На первый взгляд это достаточно неожиданный факт, поскольку в городе уже много лет тому назад создана и эффективно действует система медицинской помощи больным ОИМ, включающая все необходимые компоненты. Однако, по нашему мнению, зарегистрированная в последние годы исследования тенденция к повышению уровня госпитальной летальности объяснима. Отсутствие снижения госпитальной летальности, по-видимому, явилось логичным следствием сложившейся в городе демографической ситуации, которая на протяжении всего анализируемого периода характеризовалась стойкой тенденцией к старению населения. Результатом данного процесса явилось преобладание в возрастной структуре больных ОИМ

Рис. 2. Данные анамнеза больных острым инфарктом миокарда, погибших на догоспитальном этапе



* – P<0,05

Примечания: СН – стенокардия напряжения, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

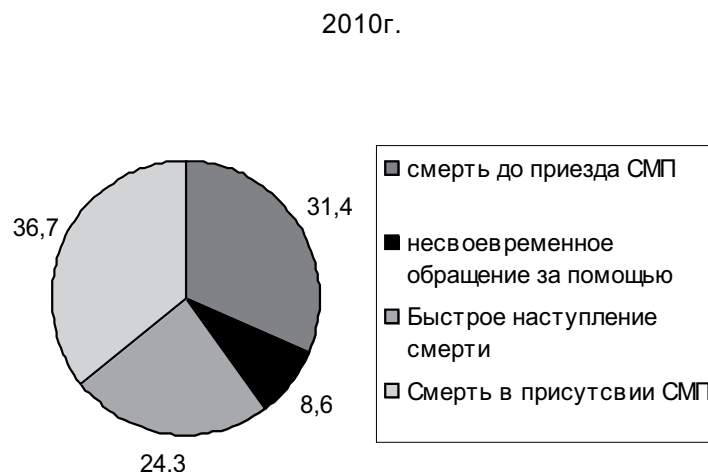
лиц пожилого и старческого возраста, что повлекло за собой соответствующее утяжеление анамнестического фона, на котором развивался инфаркт миокарда, и, соответственно значительный рост числа случаев атипичного начала заболевания (с 8,4% до 20,1%; $p < 0,001$). Это, безусловно, способствовало определенным трудностям в диагностике ОИМ на догоспитальном этапе и увеличению в структуре госпитализированных больных лиц, получавших лечение в непрофильных стационарах (с 14% до 26,1%; $p < 0,001$). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым именно полиморбидность и возраст являются ведущими причинами высокой госпитальной летальности от ОИМ среди лиц пожилого и старческого возраста [13, 20].

Заслуживает внимания установленный факт, что у части пожилых пациентов ОИМ развивался в непрофильных стационарах на фоне коморбидной патологии после выполнения хирургических внесердечных вмешательств. Инфаркт миокарда развивался, как правило, в раннем послеоперационном периоде, при этом применение в этот период времени наркотических и ненаркотических анальгетиков существенно затрудняло своевременную диагностику острой коронарной патологии.

Полученные результаты согласуются с данными недавно завершеного крупного международного исследования, в которое вошли 15065 пациентов в возрасте 45 лет и старше, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [21]. По результатам исследования одним из важнейших независимых предикторов ранней смертности при повреждении миокарда после внесердечного хирургического вмешательства явился возраст 75 лет и старше. Причем именно в этой возрастной когорте ОИМ чаще протекал атипично.

Еще одной причиной отсутствия снижения госпитальной летальности явилось следующее обстоятельство. Несмотря на существующие рекомендации [22], значительное число больных (81%) с нестабильной стенокардией госпитализируется не в специализированные кардиологические отделения, а в общетерапевтические стационары. Поскольку уровень квалификации врачей и степень оснащенности этих стационаров не позволяют широко использовать современные, в том числе

Рис. 3. Обстоятельства гибели больных острым инфарктом миокарда на догоспитальном этапе (%)



интервенционные методы лечения острой коронарной патологии, значительная часть этих пациентов имеет неблагоприятный прогноз течения и исходов заболевания, что способствует высокой госпитальной летальности от ОИМ в целом по городу. Необходимо отметить, что соответствующий показатель в специализированных отделениях не превышал 9-10%.

Уровень догоспитальной летальности от ОИМ в Томске за 27-летний период наблюдения не претерпевал существенных изменений, однако в последние годы имел некоторую тенденцию к снижению. Значительно не изменились и возрастно-половые характеристики догоспитальной летальности, установленные еще в первых исследованиях по программе «РОИМ» [7, 15, 23]. Следовательно, необходимо признать, что за столь длительный период времени, значительно повлиять на данный показатель не удалось, хотя определенные шаги в этом направлении предпринимались. Носили они исключительно организационный характер и заключались в попытках максимально приблизить специализированную помощь к пациентам. Некоторые из них разрабатывались и внедрялись в Томске еще в 80-х годах XX века. К их числу можно отнести увеличение количества специализированных (кардиологических) бригад скорой медицинской помощи, рассредоточение их по подстанциям с целью сокращения времени доезда до больного, создание малых кардиологических бригад [23]. Тем не менее, предлагаемые меры оказались недостаточно эффективными, поскольку их применение не привело к снижению числа больных, погибших на догоспитальном этапе от ОИМ. Более перспективными, по-видимому, являются мероприятия, связанные с обязательной и полноценной диспансеризацией больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью повышения эффективности вторичной профилактики ИБС. Особое внимание должно быть уделено выявлению лиц высокого риска в отношении внезапной сердечной смерти. В результате выполненного исследования установлено, что среди погибших на догоспитальном этапе значительно возросло число лиц, страдавших при жизни сердечно-сосудистыми заболеваниями: около 80% имели в анамнезе артериальную гипертензию, а каждый четвертый из погибших перенес ранее ОИМ, а, следовательно, требовали контроля и адекватного

лечения с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Особого внимания, безусловно, заслуживают больные, перенесшие ОИМ, так как именно этот контингент является угрожаемым в плане развития внезапной смерти, о чем свидетельствуют и данные литературы [18, 19].

В заключение необходимо отметить, что в дальнейшем

значительное влияние на уровень летальности, как и на всю эпидемиологию ОИМ в целом, по-видимому, будут оказывать больные старших возрастных групп, следовательно, этот факт необходимо учитывать при разработке реабилитационных, профилактических и диспансерных мероприятий.

Список литературы

1. Блужас Й., Буйвидайте К., Домаркене С. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986-2001 гг. *Кардиология* 2006; 4: 52-53.
2. Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». *Профилактическая медицина* 2012; 2: 3-10.
3. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. *Сердце* 2013; 1(12): 37-41.
4. Berger A.K., Radford M.J., Krumholz H.M. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in elderly patients: does admission to a tertiary center improve survival? *Am. Heart J.* 2002; 143(5): 768-776.
5. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А. и соавт. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани. *Кардиологический вестник* 2008; 2: 31-38.
6. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и соавт. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболевваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – РЕЗОНАНС). *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 1: 19-25.
7. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», «MONICA»: треть века (1977-2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска. *Тер. арх.* 2011; 1: 38-45.
8. Бабаева Е.К., Ким Д.М., Пицагина Л.А. и соавт. Причины смерти при остром инфаркте миокарда. *Здравоохранение Казахстана* 1973; 11: 9-11.
9. Beaglehole R., Stewart A.W., Jackson R. et al. Declining Rates of Coronary Heart Disease in New Zealand and Australia, 1983-1993. *Am. J. of Epid.* 1997; 145(8): 707-709.
10. Sytkowski P.A., D'Agostino R.B., Belanger A. et al. Sex and Time Trends in Cardiovascular Disease Incidence and Mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am. J. of Epidemiology* 1996; 4: 338-340.
11. Глезер М.Г., Семенов Д.П., Соболев К.Э. Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда в условиях типичной клинической практики. *Кардиология* 2005; 1: 9-13.
12. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Довгалецкий Я.П. Эффективность и безопасность тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST тенектеплазой в реальной клинической практике. *Трудный пациент* 2011; 7: 12-17.
13. Тавровская Т.В., Качесова А.А., Соколова О.А. Инфаркт миокарда: тромболитическая, госпитальная летальность, разрывы миокарда. *Вестник аритмологии* 2008; 51: 28-35.
14. Блужас Й. Внезапная внебольничная коронарная смерть отдельный независимый острый коронарный синдром или вид смерти от ишемической (коронарной) болезни сердца? *Кардиология* 2003; 7: 41-43.
15. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Ефимова Е.В. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2012; 2: 28-32.
16. Гафаров В.В. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. *Новосибирск* 1992: 45-53.
17. Lyngborg K. Myocardial infarction and cerebral infarction in a Danish suburban community. *Dan. med. Bull.* 1985; 32: 127-137.
18. Антонова И.С., Моисеева О.М., Морошкин В.С. Предикторы внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью различного генеза. *Артериальная гипертензия* 2009; 4: 462-465.
19. Болдуева С.А., Шабров А.В., Лебедев Д.С. и соавт. Прогнозирование и профилактика внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 3: 56-62.
20. Бисюк Ю.В. Летальные исходы пациентов старческого возраста, с инфарктом миокарда обусловленные обстоятельствами объективного характера. *Медицинское право* 2012; 3: 43-45.
21. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V. et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120: 564-578.
22. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Российские рекомендации*. Москва. 2006: 32 с.
23. Округин С.А. Инфаркт миокарда в Томске (частота распространения, особенности возникновения, проблемы организации медицинской помощи больным в остром периоде заболевания): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06. Томск 1992: 28с.

ВЛИЯНИЕ АФЕРЕЗА ЛИПОПРОТЕИДОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА В АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТАХ И НАТИВНЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ РЕФРАКТЕРНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Р.Н. Аджиев¹, М.В. Ежов¹, Л.Н. Ильина¹, О.И. Афанасьева², Э.Е. Власова¹, Ю.Г. Матчин¹, Г.А. Коновалов³, Р.С. Акчурин¹, С.Н. Покровский²

¹ Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

² Институт экспериментальной кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

³ Центр диагностики и инновационных медицинских технологий «Медси»

INFLUENCE OF LIPOPROTEIN APHERESIS ON THE COURSE OF ATHEROSCLEROSIS IN VEIN GRAFTS AND NATIVE CORONARY ARTERIES WITHIN THE FIRST YEAR AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH A HYPERLIPIDEMIA, REFRACTORY TO DRUG THERAPY

R.N. Adzhiev¹, M.V. Ezhov¹, L.N. Ilyina¹, O.I. Afanasieva², E.E. Vlasova¹, Y.G. Matchin¹, G.A. Konovalov³, R.S. Akchurin¹, S.N. Pokrovsky²

¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

² Institute of Experimental Cardiology Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Healthcare of Russia

³ Center of diagnostics and innovative medical technologies «MEDSI»

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние 12-месячного курса еженедельных процедур афереза липопротеидов на проходимость шунтов и динамику атеросклероза в нативных коронарных артериях после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных с гиперлипидемией (ГЛП), рефрактерной к терапии статинами.

Материалы и методы: в 12-месячное проспективное контролируемое исследование было включено 50 мужчин (средний возраст 57,5±6,8 лет) после успешной операции АКШ с исходным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) > 2,6 ммоль/л на фоне терапии статинами. Пациенты были распределены на 2 группы: основную (n=25, еженедельные процедуры каскадной плазмифльтрации (КПФ) в сочетании с терапией аторвастатином) и контрольную (n=25, монотерапия аторвастатином). Проприодимость шунтов и состояние нативных коронарных артерий оценивались методом мультиспиральной компьютерной томографии (в течение 3 месяцев) и рентгенконтрастной коронароангиографии (через 1 год).

SUMMARY

Aim: to evaluate the effect of a 12 month course of weekly lipoprotein apheresis on vein graft patency and coronary atherosclerosis after coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with hyperlipidemia refractory to statins.

Subjects and methods: in a 12-month prospective controlled clinical trial we enrolled 50 male patients (mean age 57,5±6,8 years) after successful CABG and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level >2.6 mmol/L prior to the operation despite statin treatment. Patients were allocated into 2 groups: active (n=25, weekly apheresis by cascade plasma filtration (CPF) plus atorvastatin), and control (n=25, atorvastatin alone). Graft patency and coronary atherosclerosis was evaluated by multisliced computed tomography at 3 months and coronary angiography at 12 months after an operation.

Results: both groups were comparable in clinical and biochemical characteristics. During each CPF procedure, LDL-C level decreased by 64±9%, apoB – by 65±8%, Lp(a) – by 52±15%; these changes were significant compared to baseline

Результаты исследования: обе группы были сопоставимы по клинико-биохимическим параметрам. Непосредственно после каждой процедуры КДФ отмечено снижение уровня ХС ЛНП на $64 \pm 9\%$, аполипепид В100 на $65 \pm 8\%$, липопротеида(а) на $52 \pm 15\%$; эти изменения были значимыми по сравнению с исходными значениями и данными контрольной группы. При сравнительном анализе различие между группами составило $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л. В группе экстракорпорального лечения уже в течение первых 3 месяцев наблюдалась тенденция к снижению частоты окклюзии шунтов по сравнению с группой монотерапии аторвастатином: 4% и 11% соответственно ($p=0,13$). К концу исследования проходимость шунтов составила 85,7% (66 из 77) в основной группе и 72,6% (61 из 84) в группе контроля ($p=0,05$). Использование экстракорпорального лечения сопряжено со снижением риска окклюзии шунтов на 46%: относительный риск 0,52; 95% доверительный интервал 0,27-1,00; $p=0,05$.

Заключение: использование каскадной плазмофильтрации после операции АКШ у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к терапии статинами, сопряжено со снижением риска окклюзии шунтов через год лечения по сравнению с монотерапией статинами. На фоне проведения процедур КДФ наблюдается тенденция к регрессии атеросклероза в нативных коронарных артериях.

Ключевые слова: гиперлипидемия, аторвастатин, аферез липопротеидов, коронарное шунтирование, аутовенозные шунты, коронарный атеросклероз.

and the control group. Mean net difference in LDL-C level between apheresis and control groups was $1,1 \pm 0,3$ mmol/L. At 3 months there was trend to lower rate of vein graft occlusions in active group then in controls: 4% versus 11% ($p=0,13$). Vein graft patency at study end was 85,7% (66 of 77) in the apheresis group versus 72,6% (61 of 84) in the control group ($p=0,05$). Use of apheresis was associated with decreased vein graft occlusions by 46%: relative risk 0,52; 95% confidence interval 0,27 to 1.00; $p=0.05$.

Conclusion: the use of lipoprotein apheresis with cascade plasma filtration in CABG patients with hyperlipidemia refractory to statin treatment is associated with lower rates of vein graft occlusions at 12 months. There is trend to regression of atherosclerosis in native coronary arteries in patients received cascade plasma filtration.

Key words: hyperlipidemia, atorvastatin, lipoprotein apheresis, coronary artery bypass grafting, vein grafts, coronary atherosclerosis.

Сведения об авторах

Аджиев Ренад Наджиевич	аспирант отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ильина Лариса Николаевна	к.м.н., научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Афанасьева Ольга Ильинична	д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Власова Элина Евгеньевна	к.м.н., старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Коновалов Геннадий Александрович	д.м.н., профессор, руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий «Медси»
Акчурин Ренат Сулейманович	д.м.н., профессор, акад. РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Покровский Сергей Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Ежов Марат Владиславович	д.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел./факс: +7-495-4146067; E-mail: marat_ezhov@mail.ru.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - самая распространенная причина смерти населения экономически развитых стран. В 2010 году в Российской Федерации от ИБС умерло 600 тыс. человек [1]. В том же году 20% больных ИБС после

коронароангиографии (КАГ) были направлены на операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) [2]. В настоящее время нерешенной остается проблема высокой частоты поражения аутовенозных шунтов в период до 10 лет после хирургической реваскуляризации миокарда. По данным анализа

результатов 30-летнего опыта хирургических вмешательств при ИБС, проходимость венозных шунтов спустя год после АКШ составила 78%, спустя 5 лет-65%, через 10 лет- 57% [3]. Больные ИБС, перенесшие АКШ, относятся к группе очень высокого риска, что диктует необходимость активной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является ведущим фактором риска атеросклероза коронарных артерий. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий, в группе очень высокого риска необходимо стремиться к снижению ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л. В тех случаях, когда коррекция нарушений липидного спектра недостижима путем терапии статинами, целесообразно рассмотрение вопроса об экстракорпоральном лечении [4]. По данным 12- месячного наблюдения за больными после АКШ, в группе пациентов с уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л отмечается лучшая проходимость аутовенозных шунтов (96,5%) по сравнению с больными, у которых ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л (83,3%, $p=0,03$) [5]. В то же время между подгруппами пациентов с достигнутым уровнем ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и < 2,6 ммоль/л значимых различий по проходимости венозных шунтов выявлено не было.

Влияние афереза липопротеидов на течение атеросклероза коронарного русла больных ИБС с рефрактерной гиперлипидемией (ГЛП), перенесших операцию КШ, не изучено. В единственном исследовании 2003 года, у 12 больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, проведение процедур терапевтического афереза способствовало тому, что 43 из 44 шунтов (23 артериальных, 21 аутовенозных) были проходимыми через год после операции [6]. Принимая во внимание высокую частоту поражения венозных шунтов, мы спланировали контролируемое исследование влияния афереза липопротеидов на проходимость венозных шунтов и течение атеросклероза в нативных коронарных артериях у больных после АКШ, имеющих ГЛП, рефрактерную к терапии статинами.

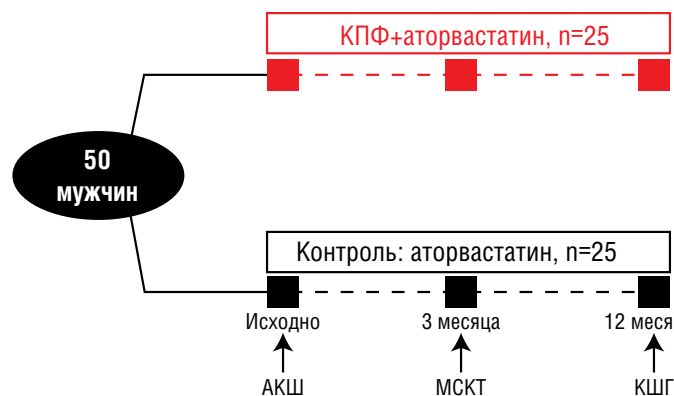
Материалы и методы

Исследование проведено на базе отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, лаборатории эндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ и КДЦ «МЕДСИ». В исследование было включено 50 мужчин от 30 до 70 лет с ИБС и ГЛП, рефрактерной к терапии статинами, которым планировалось проведение АКШ по поводу многососудистого поражения коронарного русла или значимого стенозирования ствола левой коронарной артерии. В рамках данного исследования под рефрактерной ГЛП подразумевалось отсутствие снижения уровня ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л на фоне применения статинов в максимально переносимой дозе. За максимально переносимую принята наибольшая доза аторвастатина в пределах максимально допустимой (80 мг), не вызывающая трехкратного повышения уровня трансаминаз печени и/или пятикратного подъема уровня креатинина. После успешно проведенной операции КШ все участники подписали информированное согласие. Сразу после выписки из стационара больные были распределены на 2 группы: группа активного лечения ($n=25$)– каскадная плазмофильтрация (КПФ) с помощью фильтров «Evaflux® 5A» (Kawasumi Lab., Inc., Japan) в сочетании с аторвастатином; контрольная группа

($n=25$) – монотерапия аторвастатином (Рис. 1). Первые процедуры КПФ были выполнены в течение 2-3-х недель после операции КШ и далее в течение года один раз в неделю. В течение 3 месяцев после реваскуляризации миокарда всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография с введением 100-150 мл (1,5 мл/кг массы тела) контрастного вещества Омнипак (GE Healthcare, Ирландия) на аппарате Aquilion 64 (TOSHIBA, Япония). Через год после операции все пациенты проходили контрольное обследование, включавшее рутинные лабораторно-инструментальные методы и коронарошунтографию на рентгенангиографической установке Allura Xper FD 10 с обработкой данных на рабочей станции Xcelera 105122 (PHILIPS Medical System, Нидерланды). Оценивали проходимость венозных анастомозов, а также средний процент диаметра стеноза в нативных коронарных артериях.

Рис. 1. Схема исследования

52-недельное, проспективное, открытое, контролируемое исследование



При ангиографическом анализе было использовано стандартизованное деление коронарных артерий на 15 сегментов, согласно классификации Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца. Таким образом, общее количество проанализированных сегментов составило 750 (по 375 в каждой группе). В рамках исследования отсутствие изменения процента стеноза по диаметру >10% по сравнению с исходным значением оценивалось как стабилизация атеросклеротического процесса. Соответственно, увеличение процента диаметра стеноза на 10% и более по сравнению с исходным принималось за прогрессирование атеросклероза, уменьшение - за регрессирование. Достоверным признаком окклюзии шунта считалось отсутствие пассажа контрастного вещества из аорты в дистальные отделы шунтированной артерии и визуализация «пенька»; в сомнительных случаях выполнялась аортография в двух проекциях.

У всех больных исходно, через 3 месяца и через год после операции АКШ проводился клинический и биохимический анализы крови, включая показатели липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС ЛНП, апоБелок В100 – апоВ100), в лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии (рук. – проф., д.м.н. В.Н. Титов). В группе терапевтического афереза данные показатели оценивались до и после каждой экстракорпоральной процедуры.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистической программы STATISTICA 10.0. Величины с

нормальным распределением представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD), не соответствующих нормальному распределению - медиана (25%-75% квартили). При сравнении показателей двух групп использовали критерий t Стьюдента или Вилкоксона. Для сравнения частотных данных в группах применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену использовали для сопоставления исследуемых параметров между собой.

Результаты исследования

Исходно обе группы были сопоставимы по возрасту, наличию классических факторов риска и перенесенного инфаркта миокарда, тяжести каротидного атеросклероза, а также биохимическим параметрам (Табл. 1). В группе активного лечения чаще наблюдалось гемодинамическое поражение всех трех магистральных коронарных артерий по сравнению с группой контроля (92% против 72%). Значимого различия между группами по наличию поражения ствола ЛКА отмечено не было. Большинству больных в качестве одного из шунтов использовалась внутренняя грудная артерия для реваскуляризации бассейна передней нисходящей артерии (Табл. 2). В основном применяли одиночные аутовенозные шунты, в небольшом количестве – секвенциальные и Y-образные. Общее количество использованных венозных анастомозов составило 77 для основной и 84 для контрольной группы. Среднее количество дистальных венозных анастомозов было более 3 на 1 больного в обеих группах.

В обеих группах пациенты получали терапию аторвастатином (липримар, Pfizer, Германия). Средняя доза аторвастатина составила $38,9 \pm 18,2$ мг в активной группе и $45,3 \pm 22,8$ мг в контрольной. В группе экстракорпорального лечения проводился анализ показателей липидного профиля непосредственно до и после процедур КДФ: уровень ХС ЛНП снижался в среднем на $64 \pm 9\%$, аполибелка В на $65 \pm 8\%$, Лп(а) на $52 \pm 15\%$. Различие по уровню ХС ЛНП между группами на протяжении исследования составила $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л. Концентрация ТГ и ХС ЛВП снижалась после каждой процедуры на 60% и 20% соответственно, но при плановых визитах не отличалась от исходной.

Всем пациентам проводился анализ крови на дооперационном этапе, через 3 месяца и через год после АКШ (Табл. 3). В обеих группах отмечено снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП, как на фоне экстракорпоральных методов лечения, так и монотерапии статинами.

При проведении МСКТ с контрастированием в течение первых 3-х месяцев после АКШ отмечено поражение 3 (4%) аутовенозных шунтов в группе афереза и 9 (11%) в группе медикаментозной терапии ($p=0,13$). Через год после операции всем больным была проведена коронарошунтография, по данным которой у 9 больных в активной группе и у 13 в контрольной выявлена окклюзия аутовенозных шунтов ($p=0,39$). При учете общего количества шунтов в группе терапевтического афереза отмечена окклюзия 11 дистальных анастомозов из 77 (14,3%), в группе монотерапии статинами - 23 из 84 (27,4%, $p=0,05$). Таким образом, в активной группе годичная проходимость дистальных анастомозов шунтов была выше по сравнению с контрольной группой (85,7% и 72,6% соответственно, $p=0,05$). В обеих группах все маммарные шунты были проходимы в течение всего времени наблюдения.

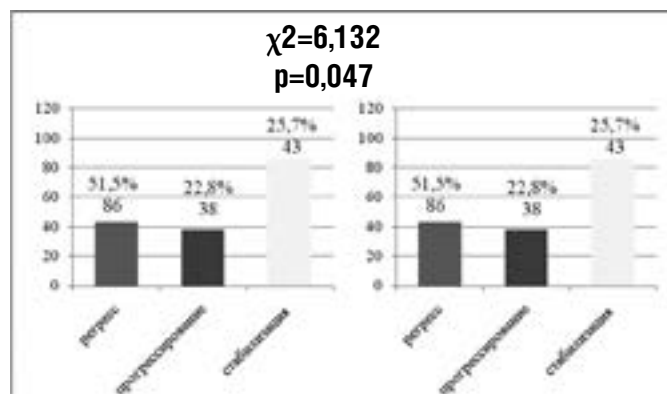
В группе больных, получавших процедуры терапевтического афереза, атеросклеротическое поражение выявлено в 167 сегментах, в группе монотерапии аторвастатином - в 199.

За 1 год наблюдения выявлена тенденция к регрессии атеросклероза в сегментах нативных коронарных артерий в активной группе, тогда как в контрольной группе существенной динамики среднего процента диаметра стеноза не отмечено (Рис. 2). В каждой из групп сегменты нативных коронарных артерий были классифицированы в зависимости от динамики атеросклероза как с признаками прогрессии, стабилизации и регрессии (Рис. 3). В группе афереза количество сегментов с признаками стабилизации и регрессии было существенно больше.

Рис. 2. Сравнительная характеристика групп по динамике % диаметра стеноза в нативных коронарных артериях



Рис. 3. Динамика атеросклероза в нативных артериях больных, получавших процедуры афереза липидов в сочетании с аторвастатином и монотерапию аторвастатином



Обсуждение

Нами проведено открытое проспективное сравнительное исследование, посвященное изучению влияния годичного курса афереза липопротеидов на динамику атеросклероза как в аутовенозных шунтах, так и в нативных коронарных артериях, у больных с рефрактерной ГЛП. В нашем исследовании участвовало 50 мужчин с тяжелым поражением коронарного русла, перенесших успешную операцию АКШ. Данные пациенты составляют особую группу, лечение которой до сих пор остается сложной проблемой, ввиду того что максимально переносимые дозы гиполипидемических препаратов не препятствуют развитию болезни венозных шунтов в первые годы после операции. В рамках данной работы доказано, что применение методов афереза липидов в течение первого года после АКШ достоверно улучшает проходимость аутовенозных шунтов. В то же время на фоне проведения процедур КДФ от-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по клинико-биохимическим параметрам

Характеристика	Основная группа, n=25	Контрольная группа, n=25	p
Возраст, годы	55,6 ± 7,6 (36-68)	59,3 ± 5,6 (47-68)	P=0,05
Курение	13 (52%)	12 (48%)	P=0,78
Ожирение	9 (36%)	6 (24%)	P=0,36
Артериальная гипертония	18 (72%)	19 (76%)	P=0,75
Семейный анамнез ИБС	6 (24%)	3 (12%)	P=0,28
Инфаркт миокарда	14 (56%)	15 (60%)	P=0,32
Атеросклероз сонных артерий ≥50%	6 (24%)	3 (12%)	P=0,25
Лп(а), мг/дл	36,8 ± 40,2	34,5 ± 43,1	P=0,85
Общий ХС, ммоль/л	5,3 ± 1,3	5,2 ± 1,1	P=0,77
Триглицериды, ммоль/л	2,2 ± 1,5	1,7 ± 0,5	P=0,12
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	P=1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 ± 1,2	3,4 ± 0,9	P=0,32
СРБ, мг/л	1,1 ± 0,9	1,4 ± 1,3	P=0,34

Данные представлены как p (%), а также как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (M ± SD)

Таблица 2. Сравнение групп по хирургическим характеристикам

Характеристика	Активная группа, n=25	Контрольная группа, n=25
Трехсосудистое поражение	23(92%)	18 (72%)
Стеноз ствола ЛКА ≥50%	11 (44%)	10 (40%)
Маммарный шунт	23 (92%)	25 (100%)
Одиночные венозные шунты, n	57	56
Секвенциальные венозные шунты, n	5	7
Y-образные венозные шунты, n	5	7
Количество дистальных венозных анастомозов: общее/на 1 больного	77 / 3,1	84 / 3,4

Данные представлены как p (%).

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра в течение года в основной и контрольной группах

Показатели	Исходно		Через 3 месяца		Через год	
	Акт. группа	Контр. группа	Акт. группа	Контр. группа	Акт. группа	Контр. группа
ОХС, ммоль/л	5,3±1,3	5,2±1,1	4,2±1,2	4,2±0,9	4,1±0,8*	4,3±1,0*
ТГ, ммоль/л	2,2±1,5	1,7±0,5	1,9±1,2	1,3±0,5	1,6±0,9*	1,4±0,4*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±1,2	3,4±0,9	2,2±0,9	2,5±0,7	2,1±0,7*	2,5±0,8*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,1±0,2	1,1±0,3	1,1±0,2	1,2±0,4	1,1±0,2
Лп (а), мг/дл	37±40	35±43	39±41	34±45	38±41	35±45

Данные представлены как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (M ± SD).

* -p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

мечена положительная динамика и в нативных коронарных артериях с тенденцией к стабилизации и регрессии. При более детальном анализе в группе экстракорпорального лечения прогрессирование атеросклероза зафиксировано в 22,8% сегментов коронарных артерий, регресс - в 25,7%; в контрольной группе эти показатели составили 32,2% и 17,0% соответственно (p=0,047). Комплексное положительное влияние КПФ как на артерии, так и венозные шунты позволяет рассчитывать на улучшение отдаленного прогноза у данной категории больных, в первую очередь, снижение вероятности возврата стенокардии, развития инфаркта миокарда.

По данным разных авторов до 50% венозных шунтов ок-

клюзируются в течение 10 лет после операции АКШ и до 30% в течение первого года [3, 7]. Таким образом, проблема профилактики поражения шунтов наиболее актуальна в течение первого года после оперативного лечения, в период адаптации венозных шунтов к условиям артериального кровообращения. Согласно 5-летнему ангиографическому анализу в исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), в группе больных, перенесших АКШ (n=407), 2/3 случаев возврата клиники стенокардии обусловлено прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях [8]. Принимая во внимание высокую частоту рецидивов преходящей ишемии миокарда у больных после АКШ, как за счет поражения ве-

нозных шунтов, так и за счет прогрессирования атеросклероза нативных коронарных артерий, рекомендована активная вторичная профилактика атеросклероза, особенно в течение первого года после хирургической реваскуляризации миокарда. Доказано, что снижение уровня ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л у больных после АКШ способствует лучшей проходимости аутовенозных шунтов (до 96,5%, $p=0,03$) [5]. Достижение более низких уровней не приводило к улучшению клинического результата. В то же время последние Европейские рекомендации требуют поддержания ХС ЛНП у больных категории очень высокого риска до уровня менее 1,8 ммоль/л, что в реальной клинической практике с использованием максимально переносимых доз статинов представляется сложной задачей. Действительно, вопросам ведения данной категории больных мало уделяется внимания в современной кардиологии. В 2003 году опубликована статья, авторы которой отметили хорошую проходимость аутовенозных шунтов, связанную со снижением уровня фибриногена, у больных, получавших процедуры терапевтического афереза [6]. Согласно данным другого исследования проведение процедур афереза липопротеидов сопровождается снижением уровня многих провоспалительных и проатерогенных цитокинов (фактора некроза опухоли- α на 60%, $p=0,01$; фактора роста эндотелиальных клеток на 57%, $p<0,001$; интерлейкина-1 α на 87%, $p<0,01$; интерлейкина-4 и интерлейкина-10 на 50% и 55% соответственно, $p=0,004$; Е- и Р-селектина на 19% и 15% соответственно, недостоверно) [9]. С другой стороны, показано, что проведение АКШ сопряжено с повышением уровня маркеров воспаления и молекул

внутри- и межклеточной адгезии [10]. Известно, что аферез липопротеидов обладает плейотропными механизмами, включая снижение концентрации провоспалительных и прокоагуляционных маркеров, улучшая вязкость крови, функцию эндотелия, перфузию на микроциркуляторном уровне [11,12]. Таким образом, влияние экстракорпоральных методов лечения не ограничивается коррекцией показателей липидного спектра. Снижение уровня биомаркеров атеросклероза и воспаления при проведении афереза липопротеидов может играть важную роль в механизме вторичной профилактики ИБС у больных в течение первого года после АКШ за счет уменьшения выраженности системного воспаления и улучшения микроциркуляции коронарного русла.

Заключение

Использование каскадной плазмодифльтрации после операции АКШ у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к терапии статинами, сопряжено со снижением риска окклюзии шунтов через год лечения по сравнению с монотерапией статинами. На фоне проведения процедур КПФ наблюдается тенденция к регрессии атеросклероза в нативных коронарных артериях. Полученные результаты позволяют рассматривать аферез липопротеидов как метод профилактики поражения шунтов и прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях в течение первого года после операции коронарного шунтирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства г.Москвы - Государственный контракт № 8/3-284н-10.

Список литературы

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2010 год. Статистические материалы 2011. с. 99.
2. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации -2010 год. Москва: ИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. С. 65-67.
3. Sabik J.F. 3rd, Blackstone E.H., Gillinov A.M. et al. Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114:1454-1460.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:1-44.
5. Kulik A, Voisine P, Mathieu P et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1284-1290.
6. Blessing F., Jaeger B.R., Oberhoffer M. et al. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses). *Z Kardiol*. 2003; 92:III42-47.
7. McLean RC, Nazarian SM, Gluckman TJ et al. Relative importance of patient, procedural and anatomic risk factors for early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52:877-885.
8. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 766-774.
9. STEFANUTTI C., VIVENZIO A., DI GIACOMO S., FERRARO P.M. CYTOKINES PROFILE IN SERUM OF HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IS CHANGED BY LDL-APHERESIS. *CYTOKINE*. 2011;55:245-250.
10. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ et al. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:552-558.
11. Ramunni A, Burzo M, Verno` L, Brescia P. Pleiotropic effects of LDL apheresis. *Atheroscler Suppl* 2009;10:53-55.
12. Dihazi H, Koziolok MJ, Söllner T, Kahler E et al. Protein adsorption during LDL-apheresis: proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2925-2935.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В АОРТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ

М.В.Андреевская, А.Н.Рогоза, М.А.Саидова, Н.М.Чихладзе

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

DETERMINATION OF AORTIC PULSE WAVE VELOCITY USING THE METHOD OF ULTRASOUND DUPLEX SCANNING

M.V.Andreevskaya, A.N.Rogozha, M.A.Saidova, N.M.Chichladze

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка протокола определения региональной жесткости аорты (скорости пульсовой волны (СПВ)) с использованием ультразвукового дуплексного сканирования и должных возрастных величин СПВ при выявлении пациентов с повышенной аортальной жесткостью.

Материалы и методы: в исследование вошли всего 200 человек: 75 практически здоровых добровольцев, 125 больных кардиологического профиля, среди которых: 17 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 68 пациентов с артериальной гипертонией (АГ), 40 пациентов с сочетанием ИБС и АГ. Всем пациентам проводилось измерение СПВ в аорте методом ультразвукового дуплексного сканирования (СПВузи) и измерение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) сфигмографическим методом.

Результаты исследования: реализуемость метода ультразвукового дуплексного сканирования составила 95%. Коэффициент вариации был равен 7,6% при исследовании внутриоператорской воспроизводимости и 9,3% для межоператорской воспроизводимости. По данным УЗ метода СПВузи составила 6,5 (5,2;7,8) м/с; и была достоверно ниже, чем кфСПВ по данным классических методов, которая составила 8,0 (6,6;9,4) м/с, $p < 0,05$. Однако отмечалась тесная корреляция между двумя значениями СПВ, $r = 0,85$, $p < 0,0001$. Наблюдалась сильная зависимость между СПВузи и возрастом пациентов. Коэффициент корреляции составил $r = 0,66$ ($p = 0,0001$). Выработаны пороговые значения для СПВузи, при превышении которых делается заключение о «повышенной жесткости» аорты: у лиц младше 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет 11,4 м/с. В качестве универсального критерия повышенной жесткости аорты рекомендовано значение СПВузи более 8 м/с. При оценке диагностической точности СПВузи определены чувствительность 83%, специфичность 89%. Степень совпадения с результатами диагностики повышенной жесткости аорты Сфигмокором – каппа составила $0,75 \pm 0,086$; 95% CI =

SUMMARY

Aim: the development of the measurement of the regional aortic stiffness protocol (pulse wave velocity (PWVus)) using ultrasound duplex scanning and the due age values of PWV for identifying the patients with a higher aortic stiffness.

Subjects and methods: the study is included 200 subjects: 75 healthy volunteers, 125 patients with cardiac profile, including: 17 patients with coronary heart disease, 68 patients with arterial hypertension, 40 patients with combined coronary artery disease and hypertension. All the patients got the aortic PWV measurement by the ultrasound duplex scanning and carotid-femor pulse wave velocity (cfPWV) measurement by the sphygmographic method. The detailed methodology of the research is presented in the article.

Results: the feasibility of the method of ultrasound duplex scanning was 95%. The variation coefficient was equal to 7.6% in the study of intra-operator reproducibility and 9.3% in the study of inter-operator reproducibility. According to the data of ultrasonic method PWVus 6.5 (5.2;7.8) m/s; and was significantly lower than cfPWV according to classical methods, which was 8.0 (6.6;9.4) m/s, $p < 0,05$. However, there was a close correlation between the two values of PWV, $r = 0,85$, $p < 0,0001$. The strong dependence between PWVus and age was showed. The correlation coefficient was $r = 0,66$ ($p = 0,0001$). Due values for PWVus were developed above which it is concluded that «increased stiffness» of the aorta: in subjects under 30 years - 5.9 m/s, 30-39 years - 6.6 m/s, 40-49 years - 7.0 m/s, 50-59 years - 8.0m/s, 60-69 years - 10.3 m/s, with over 70 years of age 11.4m/s. PWVus more than 8 m/s was recommended as the universal criterion of the increased aortic stiffness. Sensitivity 83% and specificity 89% were obtained when the diagnostic accuracy estimate of PWVus took place. The degree of coincidence with the results of diagnostics of high aortic stiffness by sphygmographic method amounted $0.75 \pm 0,086$; 95% CI = 0,58-0,92, indicating a high consistency of results between the two methods.

Conclusion: the technique of the aortic pulse wave velocity

0,58-0,92, что свидетельствует о «высокой» согласованности результатов двух методов.

Заключение: Методика измерения скорости пульсовой волны в аорте методом ультразвукового дуплексного сканирования характеризуется высокой реализуемостью, воспроизводимостью, точностью. Значения СПВ, полученные ультразвуковым методом коррелируют со значениями кфСПВ, измеренными с использованием рекомендованных в клинической практике методов. Выработаны должные возрастные величины СПВ в аорте, полученные с использованием предлагаемого протокола УЗ исследования.

Ключевые слова: жесткость аорты, скорость пульсовой волны, измерение жесткости аорты, ультразвуковое дуплексное сканирование

measuring by ultrasound duplex scanning is presented. The method is characterized by the high feasibility, reproducibility, accuracy. The PWVus values correlates with cFPWV values measured with the using of the methods recommended in the clinical practice. Due age values of PWVus in the aorta, obtained using the proposed Protocol of ultrasound research are developed.

Key words: aortic stiffness, pulse wave velocity, measurement of aortic stiffness, ultrasound duplex scanning

Сведения об авторах

Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н. заведующая лабораторией ультразвуковой диагностики отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Чихладзе Новела Михайловна	д.м.н., в.н.с. отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Андреевская Марина Владимировна	м.н.с. лаборатории ультразвуковой диагностики отдела новых методов диагностики, Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а; тел. 8-495-414-61-72; marineracrim@mail.ru

Введение

Европейский Консенсус экспертов по артериальной жесткости (2006) [1], Рекомендации ESH 2007 и 2013 гг. [2,3], Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010) [4] призывают использовать каротидно – феморальную скорость пульсовой волны (кфСПВ) в качестве критерия доклинического поражения магистральных сосудов. Большое количество исследований (в том числе и популяционных) с определением кфСПВ выполнено с использованием сфигмографических методов [5-8], и в частности, на аппарате SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия)[9,10]. Однако не везде существует возможность точного измерения кфСПВ специализированными аппаратами типа «Сфигмокор». Кроме того, подчеркивается, что кфСПВ является лишь достаточно точной оценкой жесткости собственно аорты. Для прямого определения СПВ в аорте применяются различные методы, включая специальные программы обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии [11-14]. Вместе с тем, в большинстве медицинских учреждений производятся ультразвуковые исследования (УЗИ) аорты, в процессе которых также доступно измерение СПВ в аорте [6,15,16]. Однако в настоящее время отсутствуют общепринятый протокол данного исследования и правила интерпретации полученных результатов, основанные на обоснованных «должных» величинах для измеренной таким образом СПВ.

Задачами настоящего исследования являются:

1. Оценка «реализуемости» метода измерения СПВ в аорте при проведении ультразвукового (УЗ) дуплексного сканирования аорты согласно выработанному протоколу и воспроизводимости получаемых результатов.

2. Сопоставление результатов определения региональной жесткости аорты, выраженной в виде СПВ, с величинами «традиционного» и «рекомендованного» показателя – кфСПВ.

3. Выработка должных возрастных величин для СПВ в аорте, полученных с использованием предлагаемого протокола УЗ исследования.

Материалы и методы исследования

Исследуемые группы: В исследование вошли всего 200 человек: 75 практически здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 75 лет (в среднем 54±11 лет), 125 больных кардиологического профиля, проходивших лечение в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, имевших показания для проведения УЗИ внутренних органов, которым дополнительно была измерена СПВ в аорте. Среди них: 17 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в возрасте от 49 до 60 лет (в среднем 56±4года), 68 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 39 до 72 лет (в среднем 54±12 лет), 40 пациентов с сочетанием ИБС и АГ в возрасте от 57 до 76 лет (в среднем 64±8 лет). Критериями исключения явились аневризматическое расширение аорты, выраженные нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляции предсердий, частые желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы - более 10000 за сутки).

Методика проведения измерения СПВ в аорте с использованием УЗИ

Для определения региональной жесткости аорты с использованием ультразвукового метода определяется СПВ на ультразвуковом аппарате среднего класса EnVisor (Philips). В начале и конце исследования происходит измерение АД и частоты сердечных сокращений с регистрацией в протоколе исследования.

Проводят синхронизированную с электрокардиограммой (ЭКГ) запись спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ) в нисходящей аорте из супрастернального доступа в 10-15 сердечных циклах (рис.1а). Для этого секторный датчик (частотой 2-4 МГц) помещают в область яремной ямки таким образом, чтобы поверхность датчика была максимально близка к перпендикуляру с продольной осью нисходящего отдела аорты, а плоскость сканирования была параллельна плоскости продольного сечения нисходящей аорты (рис.2). Далее стробируемый объем доплеровского режима устанавливают в нисходящий отдел аорты, там, где он приобретает прямолинейность хода дистальнее дуги аорты. Регистрируют и записывают в память прибора СДСЧ в нисходящем отделе аорты параллельно с регистрацией ЭКГ (рис.1 а). При воспроизведении на дисплее эффективная скорость развертки должна быть 50-100 мм/с.

Далее проводят синхронизированную с ЭКГ запись СДСЧ в брюшном отделе аорты на уровне бифуркации в 10-15 сердечных циклах (рис.1б). Для этого ориентируясь на поперечное изображение аорты конвексный датчик (частотой 3-5МГц) располагают в области бифуркации, после чего датчик разворачивают до получения изображения аорты в продольном сечении и добиваются, чтобы ось аорты была максимально приближена к горизонтальному положению (Рис.1б). Устанавливают стробируемый объем доплеровского режима в аорте с обеспечением максимальной близости к бифуркации. При этом угол между УЗ лучом доплеровского режима и потоком в аорте будет приближен к 90°. Это не позволяет корректно определять абсолютное значение скоростных показателей в аорте, но в данном случае это значения не имеет, поскольку с достаточной точностью определяется момент прихода волны кровотока, необходимый для расчета СПВ. В других ситуациях возможна надежная регистрация СДСЧ, только при угле 80-60°, однако, при этом требуется расчет поправок для дистанции распространения волны кровотока, о чем будет изложено ниже. Далее регистрируют и записывают в память прибора СДСЧ в брюшном отделе аорты. Также отмечают местоположение конвексного датчика на поверхности тела в проекции брюшного отдела аорты и измеряют расстояние S1 от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты по поверхности тела сантиметровой лентой. Для исключения влияния конституциональных особенностей, рельефа поверхности тела (большой бюст, абдоминальное ожирение) измерение расстояния происходит по прямой между проекциями точек установки датчиков над поверхностью тела (рис.6).

Для расчета СПВ из 10-15 зарегистрированных синхронно с ЭКГ спектров доплеровского сдвига частот для анализа отбирают не менее 7-9 качественно зарегистрированных спектров. На УЗ системе, используя сохраненные в памяти прибора данные, измеряют с помощью маркера время от зубца Q ЭКГ до начала СДСЧ в нисходящем отделе аорты (T₁) (рис. 7,1а) и в брюшном отделе аорты (T₂) в 7-9 сердечных циклах (рис.7,1б). Вычисляют медианы времени T₁ (Me(T₁)) и T₂ (Me(T₂)) и время распространения пульсовой волны T=Me(T₂)-Me(T₁).

Для более точного расчета расстояния прохождения пульсовой волны вносятся две поправки – относительно нисходящего отдела аорты и относительно зоны бифуркации. При лоцировании СДСЧ в нисходящем отделе аорты дополнительно на приборе в В-режиме измеряют дистанцию от поверхности

датчика до локализации стробируемого объема (S2) (рис.2,3).

При лоцировании кровотока в брюшном отделе аорты под углом к поверхности датчика на приборе измеряется дистанция от поверхности датчика до локализации стробируемого объема (с – на рисунке 4). Далее рассчитывается расстояние S3 = b / cos α (угол определяется прибором EnVisoавтоматически). Значения косинусов для вычисления расстояния указаны в таблице 1, из которой видно, что чем ближе угол к значению 90°, тем меньше косинус угла и меньше расстояние S3. (рис. 16).

Рис. 1. Расчет интервала времени между зубцом Q ЭКГ и началом спектра Доплеровского сдвига частот в нисходящем (а) и брюшном (б) отделе аорты (ультразвуковое изображение)

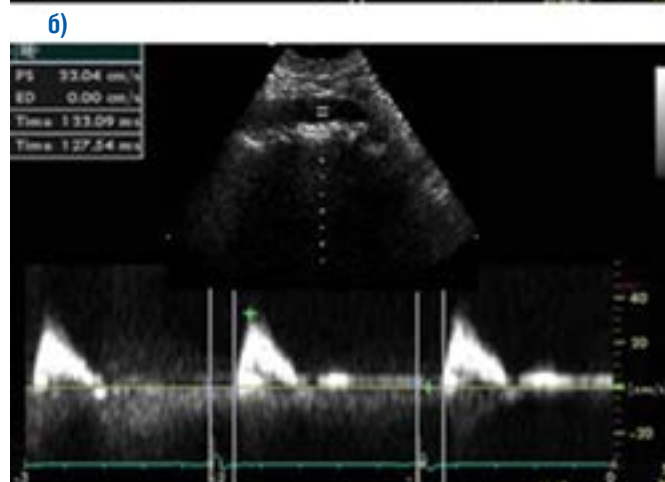
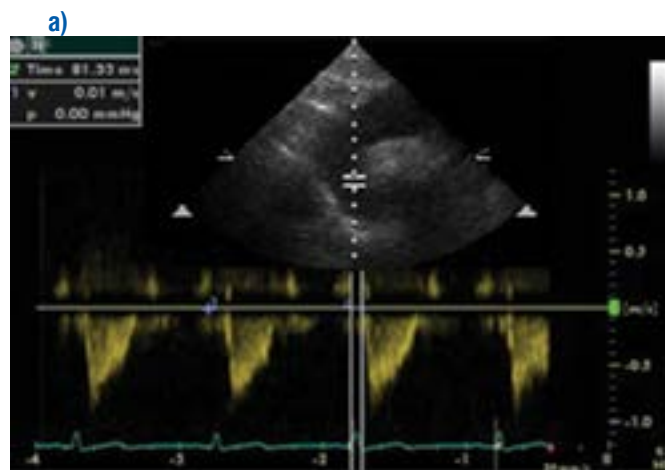


Рис. 2. Измерение расстояния S₁ – от поверхности датчика (яремной вырезки) до точки лоцирования кровотока в нисходящем отделе аорты на ультразвуковом изображении (плоскость аорты строго перпендикулярна плоскости поверхности датчика)

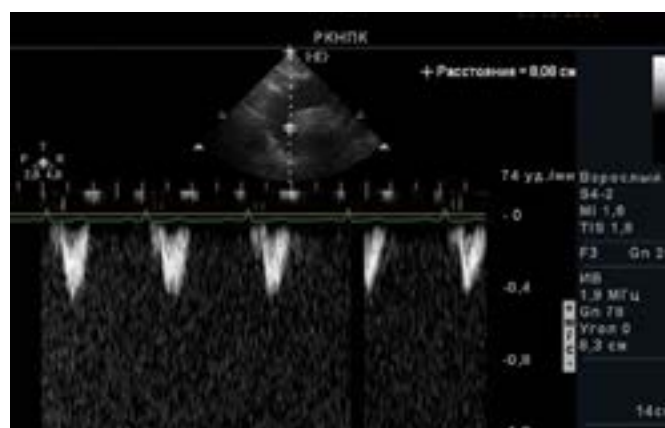
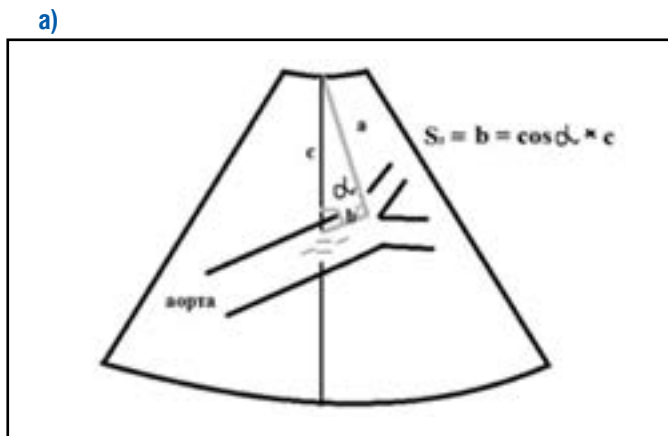


Рис. 3. Схематичное изображение измерения расстояния при вычислении СПВ при $S_3=0$



Рис. 4. Схематичное и ультразвуковое изображение измерения и вычисления расстояния S_3 при лоцировании кровотока в области бифуркации аорты в случае расположения плоскости аорты под углом к поверхности датчика (угол на приборе указан в автоматическом режиме)



Дистанции S_2 и при необходимости S_3 вычитаются из значения расстояния S_1 , измеренного по поверхности тела (рис.3,5), скорректированное расстояние прохождения пульсовой волны составляет $S = S_1 - S_2 - S_3$. Скорость пульсовой волны в аорте вычисляется по формуле СПВ= S/T .

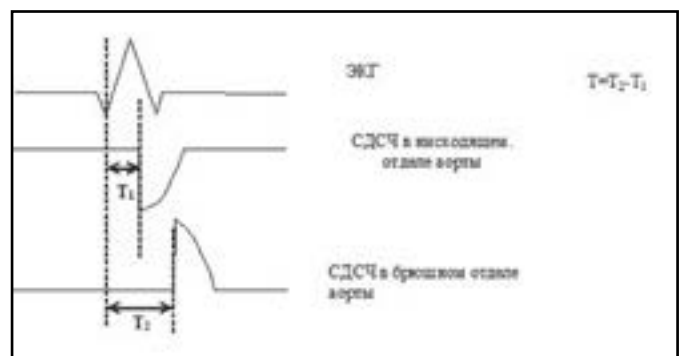
Рис. 5. Схема измерения расстояний, используемых при расчете СПВ



Рис.6. Измерение расстояния S_1 у пациента с абдоминальным ожирением



Рис. 7. Схема измерения времени прохождения пульсовой волны в аорте с применением спектра Допплеровского сдвига частот (СДСЧ) и ЭКГ



Измерение «каротидно-феморальной» СПВ

Каротидно-феморальная СПВ, измеренная с использованием приборов типа Сфигмокорпризна «золотым стандартом» оценки региональной жесткости аорты [1,17]. Этот показатель определяли по общепринятой методике: входящим в систему аппланационнымсфигмодатчиком последовательно и синхронно с ЭКГ регистрировали волны давления в общей сонной артерии и общей бедренной артерии. СПВ вычисляли исходя из времени распространения волны давления между двумя артериальными участками. Для этого из времени между зубцом R ЭКГ и началом дистальной пульсовой волны вычитали время между зубцом R ЭКГ и началом проксимальной пульсовой волной [1,17]. Дистанцию распространения волны давления вычисляли как разницу расстояний, измеренных

Таблица 1. Некоторые значения косинусов угла между плоскостью аорты и ультразвуковым лучом

Значения угла	Косинус
90°	0
80°	0,17
70°	0,34
60°	0,5
50°	0,64

по поверхности тела: от яремной ямки до места регистрации сфигмограммы общей бедренной артерии минус расстояние от яремной ямки до места регистрации сфигмограммы общей сонной артерии [18].

Результаты исследования

Результаты оценки воспроизводимости и реализуемости измерения СПВ УЗ методом

Реализуемость – отношение количества «удачных» исследований к общему количеству исследований. Всего было выполнено 200 исследований, из которых «удачных» (полностью выполнен протокол измерения СПВ) было 189 (95%) (таб.2). Причинами, по которым не удалось провести измерение СПВ, явились: плохое «ультразвуковое окно» при визуализации нисходящего отдела аорты – 2 человека (1%), выраженный метеоризм, затрудняющий исследования брюшного отдела аорты – 3 человека (1,5%), сочетание метеоризма и выраженного абдоминального ожирения – 2 человека (1%), изменение анатомического хода брюшного отдела аорты в результате аневризматического расширения, обнаруженного в ходе исследования – 2 человека (1%), затруднения в проведении измерения времени прохождения пульсовой волны по 7 «стабильным» сердечным циклам из-за нарушений ритма и проводимости сердца – 2 человека (1%).

Таким образом, факторами, затрудняющими применения данного метода измерения жесткости аорты, являются: «плохое УЗ окно» в результате конституциональных особенностей пациентов, наличия метеоризма, а также аневризматическое расширение аорты, наличие нарушений ритма и проводимости сердца.

Воспроизводимость «на коротких временах» оценивалась по методу Бленда и Альтмана с определением коэффициента вариации. Для проведения теста внутриоператорской воспроизводимости медицинским специалистом с опытом регулярного выполнения данного исследования в течение 3-х месяцев было сделано по 30 парных исследований с разницей в 15 минут. Для проведения теста межоператорской воспроизводимости двумя «опытными» независимыми исследователями с разницей в 15 минут были проведены по 37 парных измерений СПВ. Данные пациентов, у которых при парных измерениях СПВ наблюдалась высокая нестабильность АД, т.е. отличия в систолическом АД были более 15 мм рт. ст., и/или в диастолическом АД – более 10 мм рт. ст. исключались из статистической обработки (таковых было 7 из 37 при проведении теста межоператорской воспроизводимости). Также двумя независимыми исследователями были измерены и скорректи-

рованы расстояния распространения пульсовой волны. В итоге каждый из операторов полностью независимо рассчитывал СПВ в аорте по результатам исследования.

Не выявлено статистически значимых различий между результатами первого и второго измерений при тесте внутриоператорской воспроизводимости и между результатами первого и второго исследований при тесте межоператорской воспроизводимости (Табл.3, рис.8,9). Коэффициент корреляции между результатами двух измерений составил $r=0,97$ ($p<0,001$) при тесте внутриоператорской воспроизводимости и $r=0,92$ ($p<0,001$) при тесте межоператорской воспроизводимости.

Коэффициент вариации составил 7,6% при исследовании внутриоператорской воспроизводимости и 9,3% (таб.3) для межоператорской воспроизводимости, что указывает на хорошую воспроизводимость данного метода измерения СПВ в аорте.

Сопоставление значений СПВ, полученных с использованием УЗИ и «классического» метода измерения каротидно-феморальной СПВ методом сфигмографии

Измерения двумя методами проводились последовательно с интервалом не более 1 часа после 15-минутного отдыха пациента в комфортных условиях лежа на спине на свободном поверхностном дыхании и при контроле уровня артериального давления. Для исключения фактора времени и фактора «первого измерения» каждому четному пациенту выполнялось сначала УЗ исследование, а каждому нечетному пациенту – сначала исследование на приборе Сфигмокор. После завершения первого исследования пациент переходил в другой кабинет. Пациенты, у которых наблюдалась высокая нестабильность измеряемого уровня АД т.е. отличия АД при проведении измерения СПВ двумя методами составляли для систолического АД более 15 мм рт ст и/или для диастолического АД – более 10 мм рт. ст. (таковых было выявлено 10 пациентов из 40) исключались из анализа сопоставимости результатов.

По данным УЗ метода СПВузи составила 6,5 (5,2;7,8) м/с; и была достоверно ниже, чем кфСПВ по данным классических методов, которая составила 8,0 (6,6;9,4) м/с, $p<0,05$. Однако отмечалась тесная корреляция между двумя значениями СПВ, $r=0,85$, $p<0,0001$. (рис.10). Взаимосвязь значения СПВ, измеренных двумя методами, описывается следующими линейными уравнениями СПВузи = $0,63+0,74 \times \text{кфСПВ}$ и кфСПВ = $1,63+0,98 \times \text{СПВузи}$.

Таблица 2. Реализуемость ультразвукового метода оценки региональной жесткости аорты с ЭКГ синхронизацией

Количественные параметры	Число исследований (n)	Число удачных измерений СПВ (n)	Реализуемость, %
СПВ	200	189	95

Таблица 3. Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость оценки скорости пульсовой волны в аорте с использованием УЗ дуплексного сканирования аорты «на коротких временах» (с интервалом в 15 минут)

	Количество пациентов	M1±STD	M2±STD	(M2-M1) ±STD	CV%
Внутриоператорская	30	6,7±2,7	6,9±2,5	0,18±0,52нд	7,7
Межоператорская	30	7,4±2,6	7,2±2,7	-0,06±0,7нд	9,3

M1(2)±STD – среднее значение результатов первого (второго) исследования ± стандартное отклонение; (M2-M1) ±STD – среднее значение разности двух исследований ± стандартное отклонение; CV% - коэффициент вариации

Рис.8. График внутриоператорской воспроизводимости при измерении СПВУЗИ

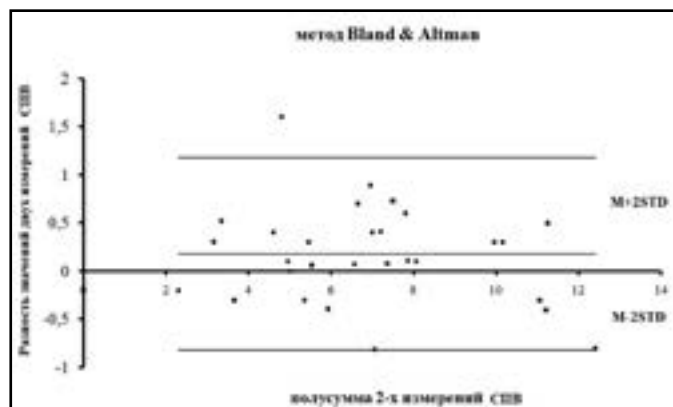


Рис. 10

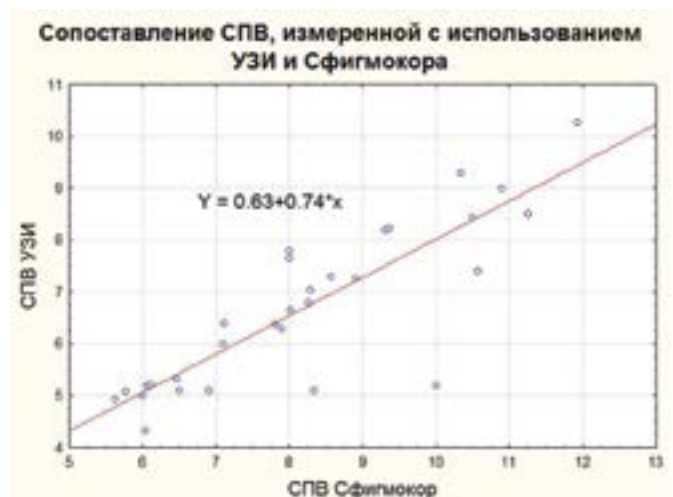


Рис.11. Зависимость между СПВузи и возрастом в группе контроля

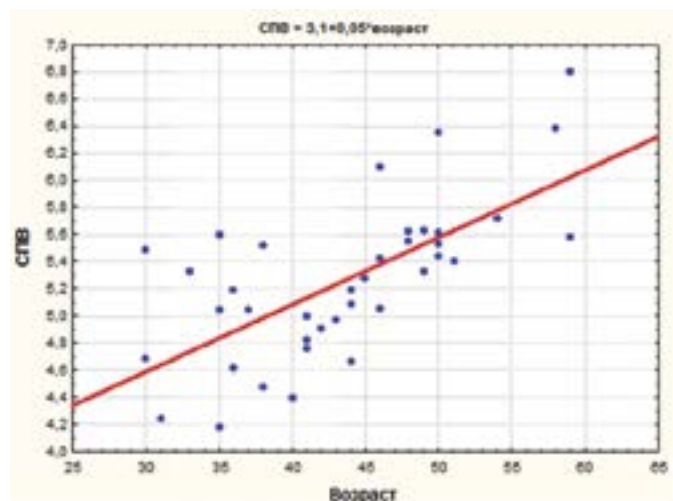
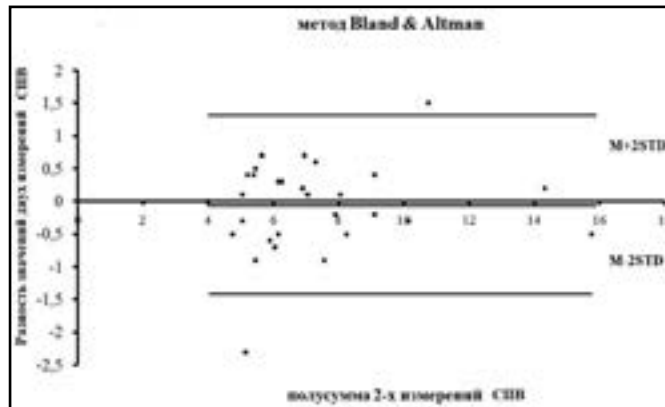


Рис. 9 График межоператорской воспроизводимости при измерении СПВУЗИ



Оценка «должных величин» для СПВ в аорте, измеряемых с помощью УЗ метода

Для выработки должных величин мы использовали 2 подхода. В первом мы сформировали группу практически здоровых добровольцев, которая состояла из 29 мужчин и 10 женщин в возрасте 44±7 лет, со значениями АД в момент исследования 120±8/78±7 мм рт.ст. В данной группе отсутствие нарушений липидного и углеводного обмена было подтверждено биохимическими анализами крови. Значение СПВузи, представленное в виде медианы и 10-90 перцентилей, составило 5,2 (4,4;6,1).

Наблюдалась сильная зависимость между СПВузи и возрастом исследуемых. Коэффициент корреляции составил r=0,66 (p=0,0001) (рис.11).

В подгруппе возрастом 30-39 лет (n=12) СПВузи в аорте (медиана, 10-90 перцентили) составила 5,0 (4,3;5,5) м/с. В подгруппе 40-49 лет (n=18) СПВузи не продемонстрировала достоверной динамики и составила 5,1 (4,7;5,7) м/с. Однако в подгруппе 50-59 лет (n=9) СПВузи достоверно возрастала до 5,61 (5,4; 6,4) м/с (p<0,001).

Количество исследуемых в каждой подгруппе позволяет сделать выводы только об оценке возрастных «нормативов» СПВузи, полученной предложенным УЗ методом в каждой возрастной декаде. Для сопоставления данной оценки с результатами других исследователей мы применили второй подход с акцентом на данные популяционного исследования, выполненного в Европейских странах в 2010 г. Boutouyrie P. et al [9] Измерение кфСПВ было проведено у 1455 практически здоровых добровольцев, что позволило определить нормативы для данного показателя в зависимости от возраста (Табл.4). Различия значений кфСПВ у мужчин и женщин были недостоверны.

Прямое использование должных величин для кфСПВ при интерпретации данных измерения СПВузи неправомерно, поскольку между ними существуют систематические различия при наличии тесной корреляции, отмеченные выше. Одна-

Таблица 4. Нормальные значения СПВ в зависимости от возраста по данным двух методов

Возраст лет	кфСПВ м/с (медиана, 10-90 процентиля) (Boutouyrie, 2010)	СПВ УЗИ м/с Пересчетная (медиана, 10-90 процентиля)
Меньше 30	6.1 (5.3–7.1)	5,1 (4,6; 5,9)
30-39	6.4 (5.2–8.0)	5,4 (4,5; 6,6)
40-49	6.9 (5.9–8.6)	5,7 (5,0; 7,0)
50-59	8.1 (6.3–10.0)	6,6 (5,3; 8,0)
60-69	9.7 (7.9–13.1)	7,8 (6,5; 10,3)
Больше 70	10.6 (8.0–14.6)	8,5 (6,6; 11,4)

ко, полученная нами выше формула «пересчета» СПВузи = $0,63+0,74 \times$ кфСПВ, позволяет внести соответствующие коррекции, которые отражены в табл.4.

Сравнение результатов двух методов оценки возрастных нормативов СПВузи представлено в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что оценки медианы СПВузи в обследованных нами подгруппах несколько ниже расчетных показателей, но во всех возрастных декадах находится в диапазоне их 10-90 процентиля. Это позволило нам заключить, что обследованная нами группа добровольцев продемонстрировала в целом возрастную динамику изменений жесткости арты, аналогичную отмеченной в упомянутой выше общеевропейской выборке. В качестве «верхних» возрастных пределов для СПВузи, при превышении которых делается заключение о «повышенной жесткости» арты, можно порекомендовать значения: у лиц младше 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет 11,4 м/с. В 2013 году [2] предложено в качестве независимого от возраста «универсального» критерия повышенной жесткости арты, указывающего на ее «субклиническое поражение», использовать значения кфСПВ, превышающие 10 м/с. Применяя полученную нами формулу пересчета, аналогичное «универсальное» пороговое значение для СПВузи может быть оценено, как 8 м/с.

Сопоставление результатов выявления пациентов с повышенной жесткостью арты ультразвуковым методом измерения СПВ и «классического» измерения кфСПВ

Проведено измерение СПВузи и кфСПВ у 35 пациентов с АГ (62±9 лет, АД 145±8/87±7 мм ртст) и 26 добровольцев группы контроля (59±8 лет АД 125±6/83±7 мм рт ст.). У пациентов с АГ на момент проведения исследования антигипертензивная терапия отсутствовала. По описанному выше методу была определена СПВузи, а кфСПВ измеряли с помощью прибора Сфигмокор. Данные последнего и приведенные выше «возрастные нормы» использовали в качестве «золотого стандарта» для выявления повышенной жесткости арты. Использование СПВузи выработанных нами пороговых значений обеспечило высокую специфичность – 89% при относительно высокой чувствительности – 83%. Для оценки согласованности за-

ключений двух методов относительно поражения сосудистой стенки был рассчитан коэффициент каппа, предложенный Дж.Козном. Его значение составило $0,75 \pm 0,086$; 95% CI=0,58-0,92, что свидетельствует о «высокой» согласованности результатов двух методов.

Обсуждение

В данном исследовании предлагается новый метод, для исполнения которого не потребовалось специализированной аппаратуры, временные затраты на исполнение метода составили 5-7 минут, если это было сопутствующее исследование при рутинном УЗИ и 15-20 минут, если выполнялось самостоятельное исследование (увеличивались временные затраты на отдых). Метод был успешно реализован у 95% пациентов, хотя исследование проводилось на УЗ системе среднего класса.

Значительное число методов измерения аортальной жесткости не нашло применения из-за низкой воспроизводимости. При оценке воспроизводимости предлагаемого метода коэффициент вариации составил – 7,7% при исследовании внутриоператорской воспроизводимости, 9,3% – при исследовании межоператорской воспроизводимости. Аналогичные результаты измерения СПВузи с помощью дуплексного сканирования ранее были получены зарубежными коллегами Vaguet J-P. [6] и соавторами, которые сумели добиться еще более высокого результата - коэффициент вариации составил для внутриоператорской воспроизводимости 5.3%, для межоператорской воспроизводимости 5.6%.

Измеряемая СПВузи достаточно тесно коррелировала с «классическим» показателем – кфСПВ ($r=0.85$, $p<0,0001$), однако была ниже в среднем на 17(13;20)%, чем кфСПВ. Наши результаты согласуются с ранее выполненным исследованием [6], где также получены достоверные отличия кфСПВ, измеренной с использованием аппланационной тонометрии и СПВузи, измеренной методом дуплексного сканирования на участке между дугой арты и ее бифуркацией ($11,4 \pm 3,3$ м/с против $7,1 \pm 1,1$ м/с соответственно, $p<0,001$). Авторы пришли к выводу, что УЗ метод более точен, а показатель кфСПВ переоценивает жесткость арты [6]. Однако в последующих исследованиях [11,19] было продемонстрировано совпадение

Таблица 5. Сопоставление пересчетной СПВ и полученной в результате измерений

Возраст лет	СПВ УЗИ м/с пересчетная (медиана, 10-90 процентиля)	СПВ УЗИ м/с измеренная (по графику рис.9) (медиана, 10-90 процентиля)
30-39	5,4 (4,5; 6,6)	5,0 (4,3; 5,5)
40-49	5,7 (5,0; 7,0)	5,1 (4,7; 5,7)
50-59	6,6 (5,3; 8,0)	5,8 (5,4-6,8)

значения кфСПВ с СПВ, измеренной инвазивными методами и визуализирующими методиками (МРТ)[5,13]. Таким образом, причина различий остается дискуссионной. По нашему мнению, отличия могут быть объяснены тем, что регистрация скорости пульсовой волны проводилась разными типами УЗ датчиков – секторным в грудном отделе аорты и конвексным в брюшном. Возможно, в результате процессинга сигналов перед выводом на экран формируется минимальная, но в каждом случае различная задержка относительно «реальной» пульсовой волны, которая, тем не менее, может приводить к увеличению значения ΔT , используемого в знаменателе формулы расчета СПВ. Последние в среднем составили 50-60 мс, т.е. даже минимальные временные затраты (порядка 5-7мс) на препроцессинг сигнала перед выводом на экран в режиме дуплексного сканирования могут приводить к завышениям или занижениям ΔT , превышающим 10-15%.

Эти отличия, по-видимому, достаточно стабильны, что объясняет сохранение высокой степени корреляции ($r=0.85$) и позволяет использовать полученную нами формулу пересчета СПВузи = $0,63+0,74 \times \text{кфСПВ}$. Последнее обстоятельство позволило нам применить пересчет «должных» возрастных величин, полученных рядом авторов на представительной выборке для кфСПВ [9]. Эти величины находятся в согласии с результатами оценки измерений СПВузи в сформированной нами группе из 39 добровольцев.

С точки зрения практического использования нового метода выявления пациентов с повышенной жесткостью аорты максимальный интерес представляет его точность. По критериям чувствительности и специфичности она составила 83% и 89% соответственно, а по степени согласованности (коэффициент каппа) $0,75 \pm 0,086$; 95% CI = 0.58-0.92 (высокая). Наши результаты согласуются с исследованиями Calabria J et al [16], которые также получили высокую меру согласия каппа между значениями кфСПВ, измеренной с использованием ультразвукового дуплексного сканирования и прибором Complior - каппа=0.83; 95% CI = 0.84-0.95.

Исследователи [16] подчеркивают преимущества Допплероскопического метода над классическими сфигмографическими при измерении региональной жесткости аорты: укорочение времени выполнения исследования, отсутствие проблемы дополнительной квалификации исследователя и специальных датчиков, отсутствие анатомических ограничений. Кроме того, универсальность УЗИ также позволяет исследовать одновременно другие патологии и позволяет оценивать аортальную жесткость в рутинной клинической практике без применения специализированных систем. Из вышесказанного следует, что использование дуплексного сканирования аорты может применяться наряду с клиническими обследованиями в оценке аортальной жесткости.

Однако, учитывая полученные в данном и аналогичных исследованиях заниженные значения СПВузи, причина которых остается до конца не выясненной, необходимы дальнейшие исследования на последнем поколении УЗ систем более высокого класса, где отличия могут сократиться. Пока рекомендуется использовать пересчетные значения из таблицы 4.

Выводы

1. Метод УЗ измерения СПВ успешно выполняем в большинстве случаев исследования, может применяться на УЗ системах среднего класса с наличием ЭКГ, не требует дополнительной подготовки врача УЗ диагностики и больших

временных затрат для исследования, может производиться в процессе рутинного УЗ исследования, характеризуется хорошей воспроизводимостью.

2. Значения СПВ, полученные ультразвуковым методом коррелируют со значениями кфСПВ, измеренными с использованием рекомендованных в клинической практике методов измерения, (коэффициент корреляции $r=0.85$). По данным УЗ методов СПВ была ниже в среднем на 17%, чем кфСПВ, полученная классическими методами, что требует при сопоставлении результатов двух методов применения формулы пересчета СПВузи = $0,63+0,74 \times \text{кфСПВ}$.

3. При выявлении УЗ методами пациентов с повышенной региональной жесткостью аорты (СПВ) рекомендуется использовать следующие верхние границы СПВ для возрастных интервалов: менее 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет 11,4 м/с.

4. При использовании перечисленных должных величин достигается высокая степень совпадения УЗ и классических методов с определением кфСПВ при выявлении пациентов с повышенной жесткостью аорты - каппа = 0,75, чувствительность и специфичность метода составили 83% и 89% соответственно.

5. Однако требуются дальнейшие исследования на УЗ аппаратуре более высокого класса для выявления причин расхождения между СПВузи и кфСПВ, а также для разработки должных величин СПВузи, и широкого внедрения их в клиническую практику.

Список литературы

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications// *Eur Heart J.* 2006 Nov;V.27(21): 2588-2605
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension// *Eur Heart J.* 2013;Volume 34:2159-2219
3. ManciaG,DeBackerG,DominiczakA,Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)//*J Hypertens.* 2007;25:1105-1187
4. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. //№3; 2010: 5-26.
5. Weber T, Ammer M, Rammer M,,et al Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement //*J Hypertens.* 2009; Aug;27(8):1624-30.
6. Baguet J-P, Kingwell B A,Dart A L, et al.,Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility//*Journal of Human Hypertension.* 2003; V.17:407–412.
7. KilicH,YelgecS,Salih O An invasive but simple and accurate method for ascending aorta-femoral artery pulse wave velocity measurement// *Blood Press.*2013 Feb;22(1):45-50.
8. SalviP,MagnaniE,Valbusa F Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. *J Hum Hypertens*//2008 Oct;22(10):669-77.
9. Boutouyrie P. et al Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'//*Eur Heart J.*2010 Oct;31(19):2338-50
10. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population// *Hypertens Res.* 2013 Aug;36(8):718-24
11. HuybrechtsSA,DevosDG,Vermeersch SJ. Carotid to femoralpulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements//*J Hypertens.*2011 Aug;29(8):1577-82 .
12. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, et al. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease// *BrHeart J.* 1989; V. 62; 90–96.
13. Wongphen A, Boonyasirinant T. The correlation between aortic stiffness and left ventricular mass index in hypertensive patients: a cardiac MRI study//*J Med Assoc Thai.*2013 Feb;96: P171-7.
14. BabinD,VansteenkisteE,Pizurica A. Centerline calculation for extracting abdominal aorta in 3-D MRI images//*ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc.*2012:3982-5
15. Jiang B, Liu B, McNeill KL, Chowienczyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry//*Ultrasound Med Biol.* 2008 Mar; V. 34(3): 509-512.
16. CalabiaJ, TorguetP, GarciaM et al., Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*//2011Apr; 9:13-9
17. I B. Wilkinsona, C M. McEniery, G Schillaci. ARTERY Society guidelines for validation ofnon-invasive haemodynamic measurement devices:Part 1, arterial pulse wave velocity *Artery Research*// 2010; 4: 34-40
18. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Impact of Different Arterial Path Length Measurements *Artery Res*// 2010 March 1; 4(1): 27–31
19. PodolecP,KopecG,Podolec J Aortic pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity: similarities and discrepancies//*Hypertens Res.*2007 Dec;30(12):1151-8

ОКИСЛЯЕМОСТЬ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ЛИПОПРОТЕИДА (a)

В.З. Ланкин, О.И. Афанасьева, Г.Г. Коновалова, Е.А. Клесарева, Е.А. Уткина, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова, С.Н. Покровский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

SUSCEPTIBILITY OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN AND LIPOPROTEIN (a) TO OXIDATION

V.Z. Lankin, O.I. Afanasyeva, G.G. Konovalova, E.A. Klesareva, E.A. Utkina, A.K. Tikhaze, E.M. Kumskova, S.N. Pokrovsky

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительное исследование свободнорадикального окисления липопротеида (a) [Лп(a)] и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови человека.

Материалы и методы: исследовали кинетику свободнорадикального окисления Лп(a) и ЛНП плазмы крови человека с помощью УФ-спектрофотометрии по накоплению липогидропероксидов при 233 нм.

Результаты: показано, что Лп(a) окисляется со значительно меньшей скоростью, чем ЛНП. Модификация Лп(a) природными дикарбонилами (малонилдальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль) достоверно увеличивает скорость свободнорадикального окисления Лп(a), однако существенных различий в действии исследованных альдегидов на кинетику окисления Лп(a) выявлено не было. Модифицированные Лп(a) окисляются практически с той же интенсивностью, что и немодифицированные ЛНП.

Выводы: можно предположить, что апо(a) обладает свойствами «структурного антиоксиданта».

Ключевые слова: липопротеид(a), липопротеиды низкой плотности, свободнорадикальное окисление, малонилдальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль.

SUMMARY

Aim: comparative investigation of free radical peroxidation of lipoprotein (a) [Lp(a)] and low-density lipoprotein (LDL) of human blood plasma.

Subjects and methods: we investigate the kinetics of free radical peroxidation of Lp(a) and LDL using of UV-spectrofotometry of accumulated lipohydroperoxides under 233 nm.

Results: lipoprotein (a) is a supramolecular complex similar to low density lipoprotein (LDL) yet differing from it by the presence of apoprotein (a). We showed that Lp(a) particles were oxidized considerably slower than LDL particles which may suggest that apoprotein (a) acts as a «structural antioxidant». Lp(a) modification with natural dicarbonyls (malonyldialdehyde, glyoxal, methylglyoxal) significantly increased the rate of free radical peroxidation of Lp(a) however these aldehydes had no significant effect on the kinetics of Lp(a) oxidation. Modified Lp(a) were oxidized with almost the same intensity as unmodified LDL.

Key words: lipoprotein(a), low density lipoproteins, free radical peroxidation, malonyldialdehyde, glyoxal, methylglyoxal.

Сведения об авторах

Афанасьева Ольга Ильинична	д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Коновалова Галина Георгиевна	к.б.н., старший научн. сотр. лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Клесарева Елена Александровна	к.тех.н., научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Уткина Елена Анатольевна	к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Тихазе Алла Карловна	д.м.н., профессор, ведущий научн.сотр. лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

**Кумскова
Елена Михайловна**

к.б.н., научный сотр. лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

**Покровский
Сергей Николаевич**

д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

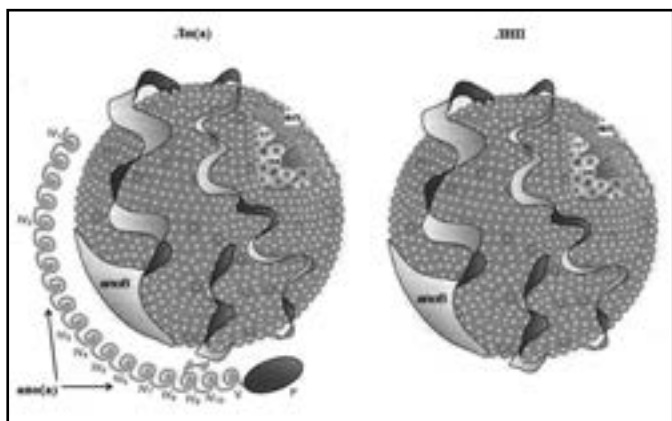
**Ответственный за связь
с редакцией:
Ланкин
Вадим Зиновьевич**

д.б.н., профессор, лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а, e-mail: lankin@cardio.ru; 8-495-414-65-11

Биологическая функция липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови млекопитающих состоит в транспорте нейтральных липидов (триглицеридов и эфиров холестерина), входящих в гидрофобное ядро частицы, в клетки периферических тканей. Наружный (полярный) слой частицы ЛНП состоит из фосфолипидов, в которые встроена одна молекула белка – апопротеина В-100 (апоВ-100). Липопротеид(а) [Лп(а)] обнаружен в плазме крови человека и высших приматов (но отсутствует у других млекопитающих) и представляет собой сложный надмолекулярный липид-белковый комплекс, подобный частицам ЛНП [1,2]. Основным отличием Лп(а) от ЛНП является наличие дополнительного сильно гликозилированного белка – апобелка (а) [апо(а)], молекула которого ковалентно связана с апоВ-100 дисульфидной связью [1,2] (рис.1). Содержание Лп(а) в кровотоке может варьировать в весьма широком диапазоне - от 0 до 400 и более мг/дл, что определяется индивидуальными генетическими особенностями организма [2]. Было установлено, что высокий уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития атеросклероза различных сосудистых бассейнов и ишемической болезни сердца [3,4], а также осложнений после хирургической реваскуляризации миокарда [5]. Вопрос о возможных молекулярно-генетических механизмах атеротромбогенного действия Лп(а) до сих пор остаётся открытым.

Показано, что развитие атеросклеротических повреждений стенки сосудов происходит на фоне окислительного стресса, для которого характерно резкое увеличение генерирования активных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS) в клетках и тканях и накопление продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови [6]. Полиеновые ацилы фосфолипидов наружного слоя частиц липопротеидов в про-

Рис.1. Схема строения частиц ЛНП и Лп(а). Адаптировано из [1]. Апо(а) – апобелок (а); апоВ – апобелок В-100; гидрофобное ядро частицы: ЭХ – эфиры холестерина, ТГ – триглицериды; ФЛ – фосфолипиды наружного слоя частицы



цессе транспорта в кровотоке в присутствии ионов металлов переменной валентности и кислорода могут подвергаться свободнорадикальному окислению с образованием первичных продуктов – липогидропероксидов (LOOH) и вторичного продукта – малонилдальдегида (МДА), образующегося при окислительной деструкции гидропероксидов [6]. Недавно было обнаружено, что окисленные фосфолипиды, играющие важную роль в развитии иммунных, провоспалительных и деструктивных процессов в атеросклеротической бляшке, циркулируют в плазме крови, преимущественно в составе частиц Лп(а) [7].

Низкомолекулярные активные формы карбониллов (reactive carbonyl species – RCS), образующиеся в процессе карбонильного стресса при свободнорадикальном окислении полиеновых липидов (МДА) или при окислительных превращениях глюкозы и других углеводов (глиоксаль, метилглиоксаль) способны образовывать прочные поперечные связи (cross-links) типа Шиффовых оснований со свободными аминогруппами лизина в апоВ-100, что приводит к модификации структуры частиц ЛНП и их нерегулируемому захвату моноцитами-макрофагами стенки сосудов [8,9]. Перегруженные липидными включениями макрофаги образуют зону липоидоза в стенке сосудов, рассматриваемую как первичное атеросклеротическое повреждение. Установлено, что модификация ЛНП дикарбонилами, образующимися при сахарном диабете, в значительно большей степени способствует поглощению ЛНП культивируемыми макрофагами человека, чем их модификация МДА [8,9]. Поскольку наличие сахарного диабета способствует быстрому прогрессированию атеросклеротических повреждений сосудов [10], мы высказали гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, основанную на признании важной роли RCS, способных вызвать атерогенную модификацию циркулирующих в кровотоке липопротеидов [9,11,12]. Тот факт, что Лп(а) является ЛНП-подобной частицей, по-видимому, определяет проатерогенный потенциал Лп(а), причем сродство к окисленным фосфолипидам и возможность окислительной модификации могут существенно увеличивать атерогенность Лп(а). Тем не менее, роль окислительных превращений Лп(а) и влияние карбонильной модификации на атерогенность этого липопротеида практически не изучены. В настоящей работе мы исследовали кинетику свободнорадикального перекисного окисления как не модифицированных частиц Лп(а), так и Лп(а), подвергнутых модификации различными природными дикарбонилами в сравнении с кинетикой свободнорадикального окисления нативных и модифицированных ЛНП.

Материалы и методы исследования

Липопротеиды выделяли из плазмы крови человека, полученной после проведения терапевтического плазмафереза. Уровень Лп(а) в исследованных образцах плазмы крови был выше верхней границы нормы, но варьировал незначительно - от 48 до 75 мг/дл, а содержание апоВ-100 – от 66 до 94 мг/дл (см. табл.) Препараты ЛНП и Лп(а) получали методом ультрацентрифугирования в ступенчатом градиенте плотности NaBr на ультрацентрифуге Beckman L-8, используя ротор 45Ti, после чего Лп(а) выделяли из Лп(а)-содержащей фракции методом гель-фильтрации на колонке с Sepharose CL-4B [13]. Затем липопротеиды диализовали против 2000 объемов 100 мМ К,Na-фосфатного буфера pH 7,4 (PBS) в течение 18 часов при +40С. Концентрацию Лп(а) в плазме и выделенных препаратах определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специфических поликлональных антител к Лп(а) [14]. Содержание апоВ-100 определяли методом турбидиметрии с поликлональными антителами против ЛНП. Чистоту препаратов липопротеидов подтверждали методом электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Окисление образцов Лп(а) и ЛНП инициировали при 37о внесением 30 мкМ CuSO₄, после чего через фиксированные интервалы времени измеряли накопление липогидропероксидов (конъюгированных диенов) при 233 нм (ΔD_{233}) на спектрофотометре Hitachi 220А (Япония) [11]. По результатам исследований строили кинетические кривые окисления ЛНП, из которых определяли продолжительность лаг-фазы окисления (период индукции, τ), величину максимальной скорости окисления (V_{max}) и «глубину окисления» (максимальную оптическую плотность при достижении плато на кинетических кривых – ΔD_{233max}) [11]. Окисление каждого образца липопротеидов повторяли трижды. Аликвоты образцов Лп(а) и ЛНП подвергали модификации природными дикарбонилами, для чего их инкубировали в течение 3-х часов при 37оС в изотоническом фосфатном буфере в присутствии 1 мкмоль МДА, глиоксаля или метилглиоксаля на 100 мкг апоВ-100, а затем от избытка дикарбонилов освобождались путем диализа как

описано выше. МДА получали путем кислотного гидролиза 1,1,4,4-тетраэтоксипропана [15]. При тщательном выполнении экспериментов кинетические кривые окисления липопротеидов хорошо воспроизводятся, в связи с этим на рисунках не приводятся стандартные отклонения по каждому интервалу времени, поскольку расхождения между кинетическими кривыми окисления одного и того же образца липопротеидов составляли не более 2% для фазы интенсивного окисления (близкие к V_{max}) и не более 7% для терминальной стадии окисления. Все используемые реактивы были получены от фирмы Sigma (США).

Результаты и их обсуждение

Характерные кинетические кривые медь-индуцированного свободнорадикального окисления частиц ЛНП и Лп(а), выделенных из плазмы крови одного и того же пациента (пациент А), приведены на рис.2. Видно, что «глубина окисления» частиц ЛНП существенно выше «глубины окисления» частиц Лп(а) как при нормировании содержания липопротеидов в среде инкубации по общему белку (рис.2А), так и при нормировании их по содержанию апопротеина В-100, т.е. по количеству частиц (рис.2Б). Поскольку Лп(а) образуется путем присоединения апо(а) к апопротеину В-100 частиц ЛНП, состав полиеновых фосфолипидов наружного слоя в частицах ЛНП и Лп(а) должен быть почти тождественен, тем не менее анализ кинетических параметров свободнорадикального окисления свидетельствует о почти вдвое большей интенсивности окисления частиц ЛНП, чем частиц Лп(а) (рис.2, табл.). Исходя из этих данных, можно полагать, что дополнительный гликопротеин апо(а) в частицах Лп(а) выступает в качестве «структурного антиоксиданта», экранируя доступность полиеновых фосфолипидов наружного слоя в частицах Лп(а) для свободнорадикального окисления.

Кинетические кривые медь-индуцированного свободнорадикального окисления ЛНП, выделенных из плазмы крови пациента В, а также кинетические кривые окисления тех же ЛНП, предварительно модифицированных различными природными дикарбонилами, представлены на рис.3. Видно,

Таблица 1. Параметры свободнорадикального окисления образцов ЛНП и Лп(а), выделенных из плазмы крови трех пациентов (В,С,Д)

ПАРАМЕТР	Пациент В	Пациент С	Пациент Д
Содержание Лп(а) в плазме крови, мг/дл	48	63	75
Содержание апоВ-100 в плазме крови, мг/дл	66	88	94
Немодифицированные ЛНП / Лп(а): (V_{max} , нмоли LOOH/мин)* [ΔD_{233max} , ед. оптической плотности]*	(1003 / 266) [0,738 / 0,068]	(761 / 80) [0,246 / 0,075]	(774 / 201) [0,280 / 0,085]
МДА-модифицированные ЛНП / Лп(а): (V_{max} , нмоли LOOH/мин)* [ΔD_{233max} , ед. оптической плотности]*	(1128 / 675) [0,645 / 0,333]	(770 / 717) [0,255 / 0,227]	(761 / 721) [0,252 / 0,135]
Глиоксаль-модифицированные ЛНП / Лп(а): (V_{max} , нмоли LOOH/мин)* [ΔD_{233max} , ед. оптической плотности]*	(1275 / 658) [0,559 / 0,283]	(426 / 883) [0,178 / 0,135]	(835 / 725) [0,282 / 0,209]
Метилглиоксаль-модифицированные ЛНП / Лп(а): (V_{max} , нмоли LOOH/мин)* [ΔD_{233max} , ед. оптической плотности]*	(930 / 583) [0,592 / 0,362]	(625 / 716) [0,225 / 0,225]	(1087 / 466) [0,336 / 0,153]

*Примечание: Концентрация всех липопротеидов в инкубационной среде составляла 50 мкг/мл; в круглых скобках представлены величины максимальной скорости окисления V_{max} , в квадратных скобках – показатель «глубины окисления частиц» ΔD_{233max} ; значения соответствующих параметров для ЛНП и Лп(а) представлены в виде отношения – через « / ».

Рис.2. Кинетика медь-индуцированного свободнорадикального окисления не модифицированных липопротеидов низкой плотности (кривая 1) и липопротеида(a) (кривая 2), выделенных из плазмы крови одного и того же пациента А при нормировании липопротеидов в среде инкубации по общему содержанию белка (рис.2А - 50 мкг белка/мл; молярное отношение apoB/apo(a) = 1:1) или по содержанию apoB-100, т.е. по количеству частиц липопротеидов (рис.2Б - 50 мкг apoB-100/мл)

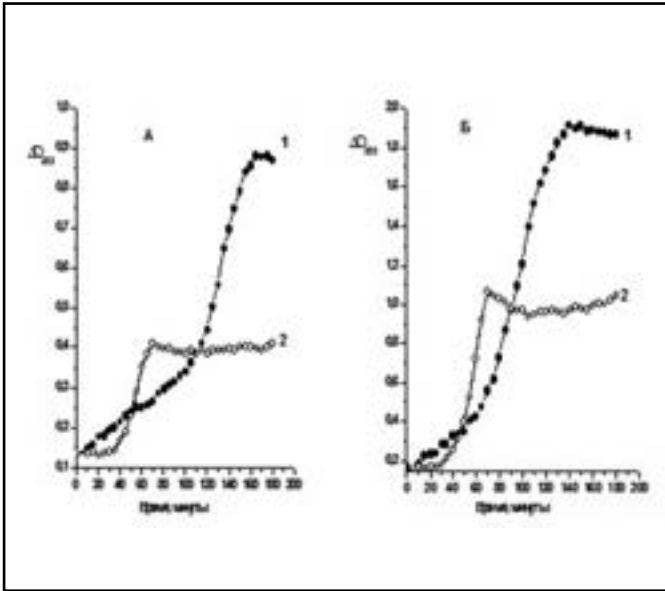


Рис.3. Кинетика медь-индуцированного свободнорадикального окисления не модифицированных липопротеидов низкой плотности, выделенных из плазмы крови пациента В (○) и тех же липопротеидов, модифицированных малонилдальдегидом (●), глиоксалем (▲) или метилглиоксалем (■)

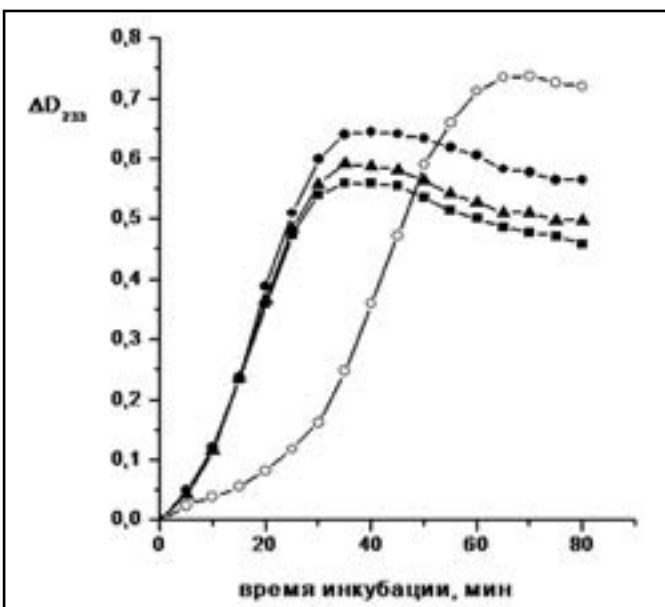
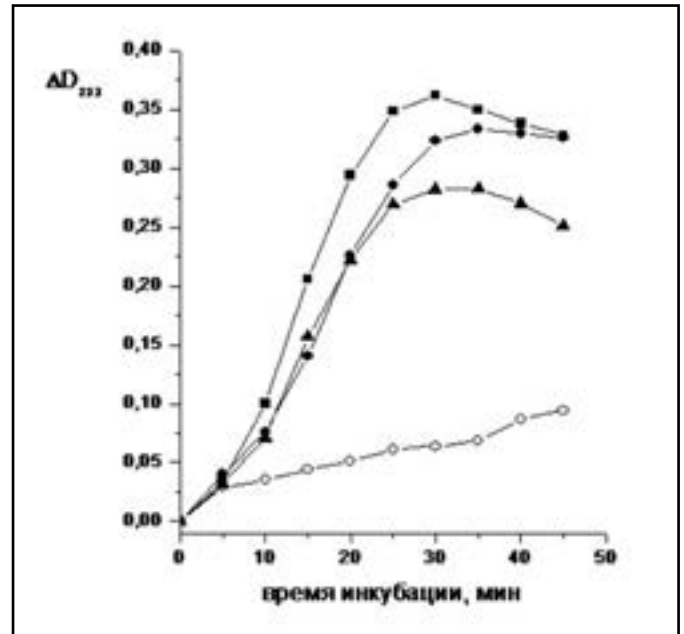


Рис.4. Кинетика медь-индуцированного свободнорадикального окисления немодифицированного липопротеида(a), выделенного из плазмы крови пациента В (○) и образцов того же липопротеида(a), модифицированных малонилдальдегидом (●), глиоксалем (▲) или метилглиоксалем (■)



что модификация ЛНП исследованными карбонильными соединениями (МДА, глиоксаль и метилглиоксаль) приводит к значительной интенсификации их свободнорадикального окисления, что выражается в резком снижении продолжительности периода индукции (лаг-фазы) окисления при сравнительно малом изменении величин максимальной скорости окисления (рис.3). «Глубина окисления» модифицированных ЛНП (ΔD_{233max}) несколько снижалась по сравнению с немодифицированными ЛНП (рис.3). При этом каких-либо существенных различий в кинетике окисления ЛНП, модифицированных МДА, глиоксалем и метилглиоксалем выявлено не было (рис.3). Несмотря на то, что интенсивность свободнорадикального окисления Лп(a), выделенных из плазмы крови того же пациента, была значительно ниже, чем соответствующих ЛНП (рис.3 и 4), модификация природными дикарбонилами существенно усиливала окисление частиц Лп(a), подобно тому, как это имело место при модификации ЛНП (рис.3 и 4). Скорость окисления немодифицированного Лп(a) у трех исследованных пациентов со сравнительно малой вариабельностью содержания Лп(a) в плазме крови была ниже скорости окисления немодифицированных ЛНП в 3,8 – 9,5 раз (табл.), причем после модификации исследованными дикарбонилами скорость окисления Лп(a) значительно возрастала (в 2,3 – 11,0 раз), однако существенных различий в действии отдельных дикарбониллов на скорость окисления Лп(a), также как при действии этих дикарбониллов на окисление ЛНП, отмечено не было (табл.). Таким образом, карбонильная модификация apo(a) резко увеличивает доступность полиеновых фосфолипидов наружного слоя частиц Лп(a) для окисления (рис.4, табл.), причем сравнение данных, представленных на рис.3 и 4, а также в табл. свидетельствует о том, что модифицированные Лп(a) окисляются почти столь же эффективно,

как ЛНП. Создается впечатление, что карбонильная модификация структуры апопротеинов Лп(а) «снимает» возможное экранирующее (защитное ?) действие апо(а) на окисление фосфолипидов наружного слоя этих частиц.

Результаты ранее проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что окислительный стресс, сопровождающий развитие атеросклероза, приводит к увеличению окисленности апоВ-содержащих липопротеидов и увеличению уровня вторичных продуктов окисления – природных дикарбониллов, образующихся при окислительной деструкции липогидропероксидов [8,9]. Это, в свою очередь, может вызывать модификацию структуры ЛНП и Лп(а), что опоздается сквенджер-рецепторами и должно сопровождаться увеличением их атерогенности (интенсивным накоплением в стенке сосудов). Как видно из полученных в настоящей работе данных (рис.3 и 4, табл.), карбонильная модификация

липопротеидов способствует интенсификации их дальнейшего свободнорадикального окисления, причем интенсивность окисления Лп(а) возрастает в значительно большей степени, чем скорость окисления ЛНП. Повышенное содержание Лп(а), следовательно, создает предпосылки для увеличения уровня частиц, обогащенных продуктами окисления, которые могут активно накапливаться в клетках стенки сосудов, индуцируя дальнейшие атеросклеротические повреждения сосудов. Предлагаемая последовательность событий удовлетворительно объясняет возможный механизм атерогенного действия высокого содержания Лп(а) и неоднократно отмеченного клинического проявления повышенного уровня Лп(а) в качестве независимого фактора риска атеросклероза [16].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ №13-04-00796-а.

Список литературы

1. Koshinsky M.L., Marcovina S. M. Lipoprotein(a). In: C.M. Ballantyne, et al.(eds.) Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease. Elsevier Inc. 2009; p.130-143.
2. Scanu A.M., Nakajima K., Edelstein C. Apolipoprotein(a): structure and biology. Front Biosci 2001; 6: 546-554.
3. Dieplinger B., Lingenhel A., Baumgartner N. et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. Clin Chem 2007; 53(7): 1298-1305.
4. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2009; 302(4): 412-423.
5. Pokrovsky S.N., Ezhov M.V., Il'ina L.N. et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusion in undergoing coronary bypass surgery. J Thoracic Cardiovasc Surgery 2003; 126: 1071-1075.
6. Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects, NATO Science Series vol.344 (Tomasi A. etc., eds) IOS Press, Amsterdam etc., 2003, pp. 218-231.
7. Bergmark C., Dewan A., Orsoni A. et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. J Lipid Res 2008; 49: 2230-2239.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И., Шепелькова Г.С., Шумаев К.Б., Панасенко О.М., Коновалова Г.Г.Беленков Ю.Н. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. Биохимия 2007; 72(10):1330–1341.
9. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Kumskova E.M., Shumaev K.B. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: Rathbound J.E.(ed.) Handbook of lipoprotein research. NOVA Sci.Publish.,Inc., NY, 2010; pp.85-107.
10. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. Diabetes Care 2010; 33(3):442-449.
11. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Nedosugova L.V.. The Influence of Glucose on the Free Radical Peroxidation of Low Density Lipoproteins in Vitro and in Vivo, Biomedical Chemistry, 2011, 5 (3): 284-292.
12. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.B.,Kumskova E.M., Viigimaa M. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. Mol Cell Biochem 2014 (in press).
13. Pokrovsky S.N., Adamova I.Yu., Afanasieva O.I., Benevolenskaya G.F. Immonosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: In vitro study. Artificial Organs 1991; 15(2): 136-146.
14. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Булл экспер биол мед 1995; 10: 398-401..
15. Requena J.R., Fu M.X., Ahmed M.U. et al. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. Biochem J 1997; 322: 317-325.
16. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010; 31(23): 2844-2853.

НАШ ОПЫТ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

А.С.Терещенко, Е.В.Меркулов, В.М.Мионов, Л.Е.Константинова, В.Г.Эртман, А.Н.Самко

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

OUR EXPERIENCE RECANALIZATION OF CHRONIC OCCLUSION OF THE LEFT MAIN CORONARY ARTERY

A.S.Tereshchenko, E.V.Merkulov, V.M.Mironov, L.E.Konstantionova, V.G.Ertman, A.N.Samko

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

Хроническая окклюзия ствола левой коронарной артерии является крайне редким проявлением ишемической болезни сердца. Данное поражение коронарного русла представляет собой полное отсутствие антеградного кровотока в бассейне левой коронарной артерии. При данном поражении коронарных артерий основным методом лечения является операция коронарного шунтирования, однако, видимо может проводиться и чрескожное коронарное вмешательство. Мы представляем редкий клинический случай хронической окклюзии ствола левой коронарной артерии у мужчины 62 лет, с клинической картиной стабильной стенокардии III-IV функционального класса.

Ключевые слова: хроническая окклюзия ствола левой коронарной артерии, поражение левой коронарной артерии, ЧКВ на стволе левой коронарной артерии.

ABSTRACT

Chronic occlusion of the left main coronary artery is an extremely rare manifestation of coronary heart disease. This coronary lesion is a complete absence of antegrade flow in the left coronary artery. With this coronary artery disease is the main treatment for coronary bypass surgery, but apparently and percutaneous coronary intervention. We present a rare clinical case of chronic occlusion of the left main coronary artery disease in men 62 years of age, with a clinical picture of stable angina III-IV functional class.

Key words: chronic occlusion of the left main coronary artery, left coronary artery lesion, PCI of the left main coronary artery.

Сведения об авторах

Меркулов Евгений Владимирович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Мионов Всеволод Михайлович	врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Константинова Лариса Евгеньевна	к.м.н., врач-кардиолог отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Эртман Владислав Генрикович	ординатор 2-го года обучения отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Самко Анатолий Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Терещенко Андрей Сергеевич	врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел.: 8 (495) 414-69-42, e-mail: Andrew034@yandex.ru, 109469, г.Москва, ул. Братиславская д.27, корп. 1., кв 71.

Введение

Атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) встречается у 3-5% больных, которым проводится коронароангиография (КАГ) [1]. Первое описание поражения СтЛКА было сделано в 1912 года при аутопсии 55-летнего мужчины, скончавшегося через 2 суток после развития острого инфаркта миокарда [2]. Хроническая окклюзия ствола левой коронарной артерии является редкой ангиографической находкой. Такой вариант поражения коронарного русла крайне неблагоприятен в прогностическом отношении, поскольку имеет высокий риск развития обширного инфаркта миокарда, а при благоприятном течении заболевания со временем может развиваться ишемическая кардиомиопатия. По данным некоторых авторов частота встречаемости хронической окклюзии СтЛКА варьирует в пределах 0,01-0,1% [3-6]. Невысокий процент встречаемости может быть обусловлен высокой догоспитальной летальностью и, вероятнее всего, многие случаи такого поражения СтЛКА статистически не были зафиксированы. Хроническая окклюзия СтЛКА, как правило, протекает с выраженной стенокардией покоя, а исход заболевания у больных зависит от развитости коллатерального кровотока из правой коронарной артерии и типа кровоснабжения сердца.

Ниже представлен клинический случай, демонстрирующий возможность успешной реканализации хронической окклюзии ствола левой коронарной артерии со стентированием.

Клинический случай

Больной С., 62 года, в течение 20 лет отмечает повышение цифр артериального давления (АД) максимально до 200/100 мм рт.ст., адаптирован к АД 140-150/80 мм рт.ст. Примерно с того же времени стал отмечать появление экстрасистолии. К врачам не обращался, самостоятельно принимал кордарон. С 2012 года появились приступы болей сжимающего характера, загрудинной локализации при физической нагрузке. На протяжении года стал отмечать учащение приступов ангинозного характера и снижение толерантности к физическим нагрузкам. Больной обратился в ФГБУ «РКНПК», где состояние было расценено как стенокардия напряжения 3-4 функционального класса (ФК), после чего был госпитализирован в кардиологическое отделение Института Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК.

При поступлении состояние стабильное, предъявляет жалобы на боли за грудиной, сжимающего характера, возникающие при ходьбе на дистанцию до 100 метров, купирующиеся приемом нитроглицерина.

На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 61 уд. в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Изменение предсердного компонента с признаками P – mitrale (Рис. 1).

По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ): Аорта уплотнена, не расширена. Размеры камер сердца не увеличены, стенки не утолщены. Сократительная функция миокарда левого желудочка (ЛЖ) удовлетворительная (ФВ = 60%). Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Нарушена диастолическая функция миокарда ЛЖ по 1 типу. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

Для уточнения характера нарушений ритма сердца проведено холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ): ритм синусо-

Рис. 1. Электрокардиограмма больного С., 62 года



вый с ЧСС от 47 уд. в мин., до 87 уд. в мин., средняя ЧСС 52 уд. в мин. Одиночных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) 111, парных 6. Паузы не зарегистрированы. Выявлен 1 эпизод депрессии сегмента ST до 1,8 мм, сопровождавшийся типичной клиникой стенокардии. Длительность эпизода депрессии сегмента ST – 3 минуты.

В биохимическом анализе крови: триглицериды – 0,82 ммоль/л; холестерин – 3,72 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности – 0,93 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности – 2,42 ммоль/л. Общий анализ крови и остальные биохимические показатели крови в пределах нормы.

В отделении проводилась терапия антагонистами кальция, β-блокаторами, статинами, нитратами, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, на фоне которой у больного появились ночные приступы стенокардии покоя.

С учетом типичной клинической картины, депрессии сегмента ST по данным ХМ-ЭКГ и приступов стенокардии покоя от проведения нагрузочной пробы было решено воздержаться. Пациент направлен на диагностическую коронароангиографию в отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Под местной анестезией в правую лучевую артерию установлен интродюсер 6 F. К устью левой коронарной артерии (ЛКА) подведен диагностический катетер JL-4. При селективном контрастировании ЛКА в терминальном отделе ствола ЛКА выявлена окклюзия без признаков антеградного кровотока (Рис. 2).

При селективной ангиографии правой коронарной артерии (ПКА) в среднем сегменте определяется стеноз на 40%, определяются хорошо развитые межсистемные коллатерали к ЛКА.

С учетом тяжести данного поражения пациенту было рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования, от которой больной категорически отказался. На консилиуме врачей, с учетом высокого риска развития обширного инфаркта миокарда было принято решение о попытке проведения реканализации СтЛКА с имплантацией стентов.

В устье ЛКА установлен направляющий катетер CLS 3,5 –

Рис. 2. Окклюзия в терминальном отделе ствола левой коронарной артерии

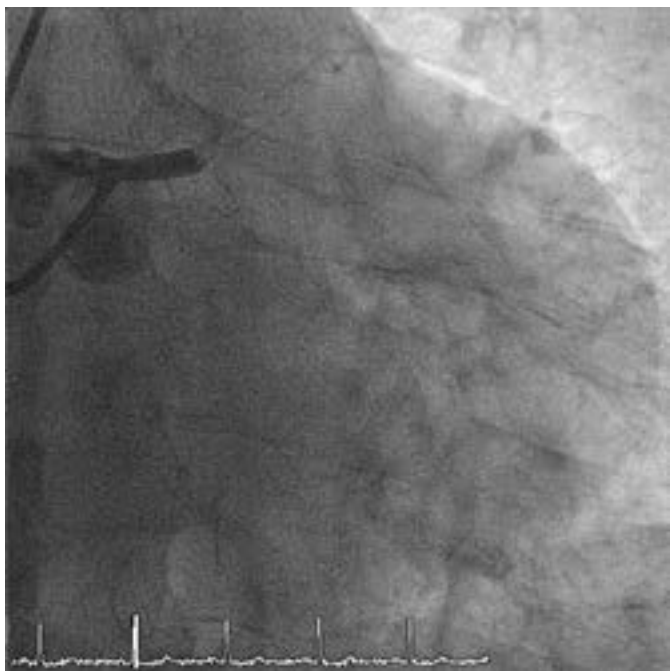


Рис. 3. Контралатеральное контрастирование левой коронарной артерии через правую коронарную артерию. Интракоронарный проводник располагается в русле передней нисходящей артерии



6F. Попытки проведения стандартного интракоронарного проводника PT2 MS через проксимальную покрышку окклюзии СтЛКА как самостоятельно, так и при поддержке баллонным катетером 2,5х20 мм оказались безуспешными. Для реканализации был использован интракоронарный проводник Miracle 6, который при поддержке баллонным катетером 2,5х20 мм удалось провести через проксимальную и дистальную покрышки окклюзии СтЛКА, в дистальный сегмент передней нисходящей артерии (ПНА).

Для контроля локализации интракоронарного проводника относительно коронарного русла, левым радиальным досту-

пом в устье правой коронарной артерии установлен диагностический катетер. И выполнено контралатеральное контрастирование ЛКА (Рис 3).

Затем в месте окклюзии СтЛКА выполнена преддилатация баллонным катетером 2,5х20мм, давлением 12 атмосфер, длительностью 15 секунд (Рис. 4а). При контрольном контрастировании в терминальном отделе СтЛКА определяется стеноз на 90%, ПНА и огибающая артерия (ОА) проходимы (Рис. 4б). В среднем сегменте ПНА стенозирована на 80%, ОА в устье стенозирована на 70%.

Учитывая ангиографическую картину поражения коронарных артерий было принято решение выполнить Т-стентирование. Второй интракоронарный проводник проведен в дистальную треть ОА (Рис. 5). В проксимальной трети от устья ОА установлен стент с лекарственным покрытием Promus Element 3,5х12мм, давлением 16 атмосфер, длительностью 30 секунд (Рис. 6).

Рис. 4. Баллонная вазодилатация ствола левой коронарной артерии. Преддилатация в стволе левой коронарной артерии (а). Результат преддилатации: артерии полностью проходимы (б)

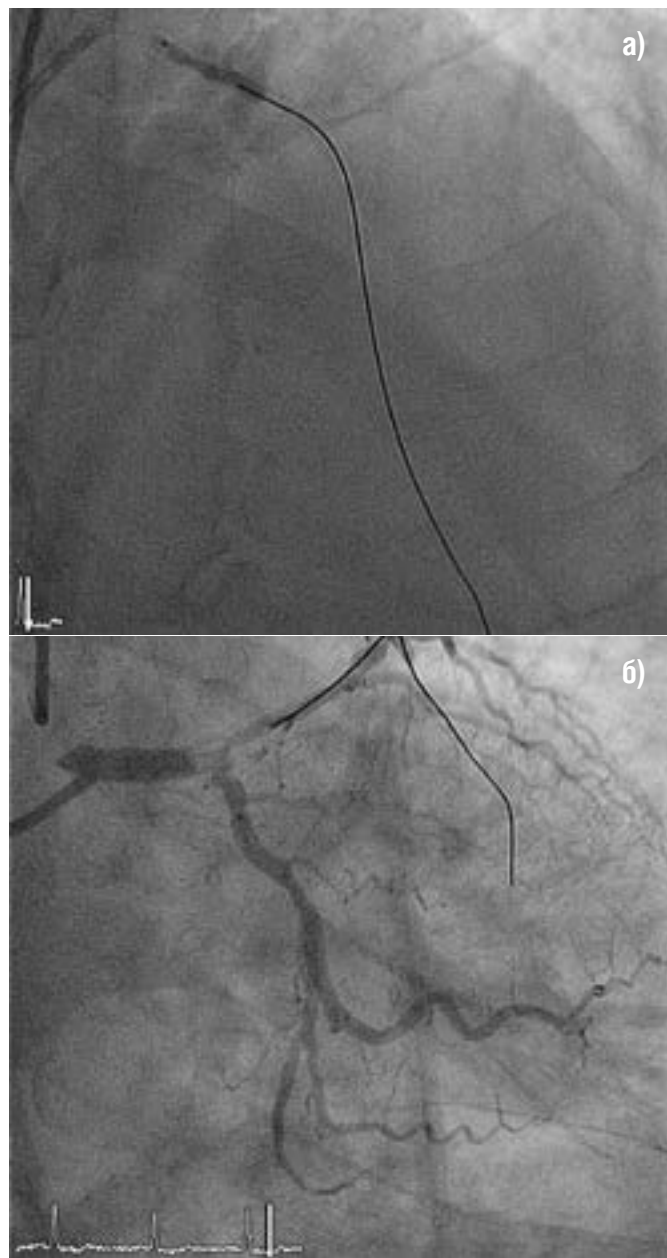


Рис. 5. Проведение второго интракоронарного проводника в ОА

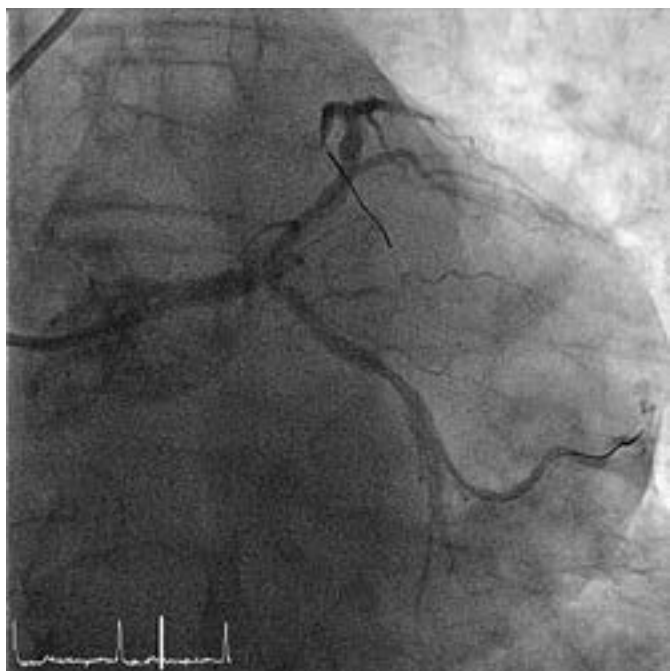
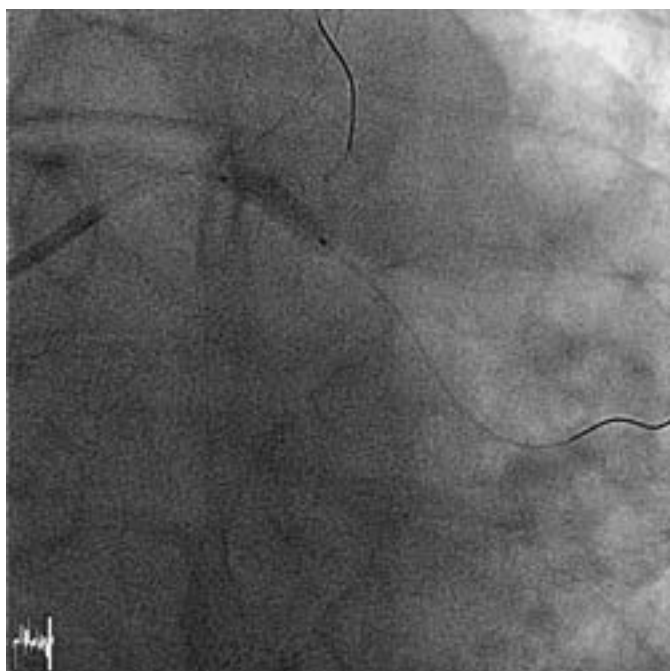
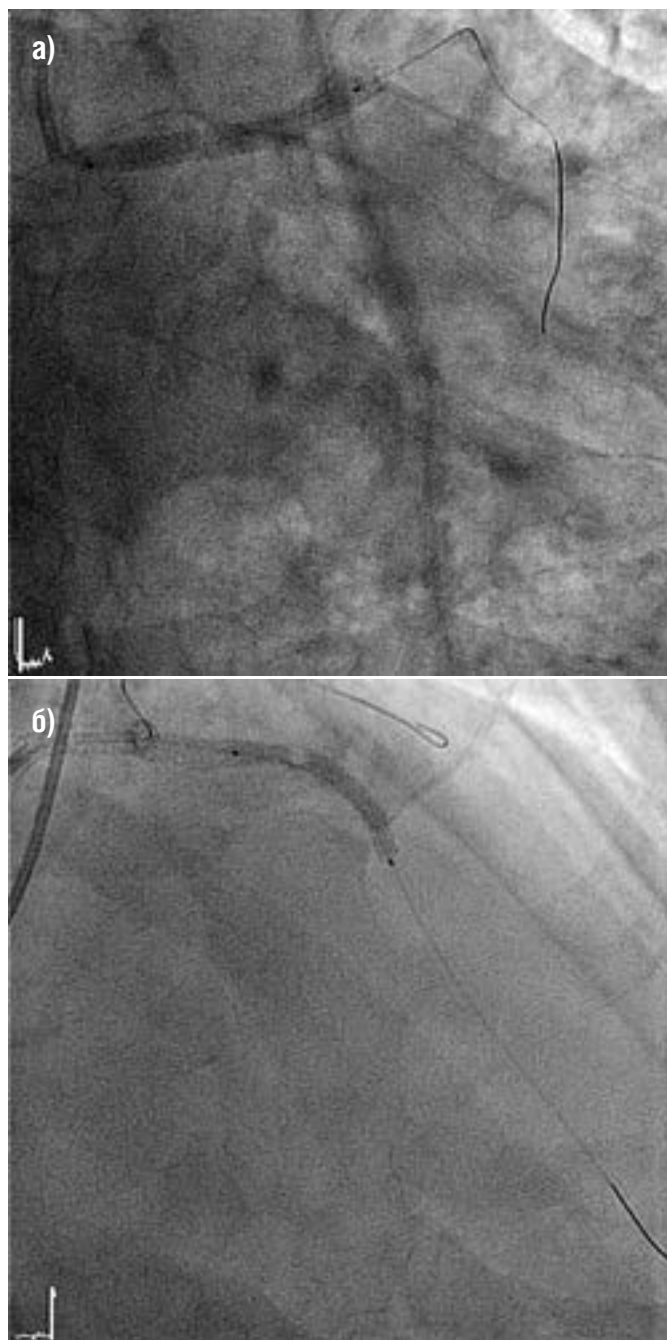


Рис. 6. Стентирование огибающей артерии от устья



Затем интракоронарный проводник удален из ОА. От устья ствола ЛКА с переходом в проксимальный сегмент ПНА установлен стент Promus Element 4,0x38мм, давлением до 18 атмосфер, длительностью 30 секунд (Рис. 7а), после чего в среднем сегменте ПНА установлен стент с лекарственным покрытием (конец в конец, с небольшим перекрестом) Promus Element 3,0x32мм, давлением 18 атмосфер, длительностью 30 секунд (Рис 7б).

Рис. 7 а,б. Стентирование ствола левой коронарной артерии с переходом на проксимальный и средний сегмент ПНА



Далее второй интракоронарный проводник, через ячейку стента, проведен в дистальную треть ОА и выполнена дилатация ячейки стента баллонным катетером 3,5x20мм, давлением 16 атмосфер, длительностью 15 секунд с последующим kissing-баллонированием СтЛКА, ПНА и ОА баллонными катетерами 4,0x38мм и 3,5x20мм, давлением 16 атмосфер, длительностью 15 секунд (Рис. 8). При контрольном контрастировании установленные стенты проходимы, признаков пристеночного тромбоза нет (Рис. 9).

Рис. 8 . Kissing-баллонирование ствола ЛКА, ПНА и ОА

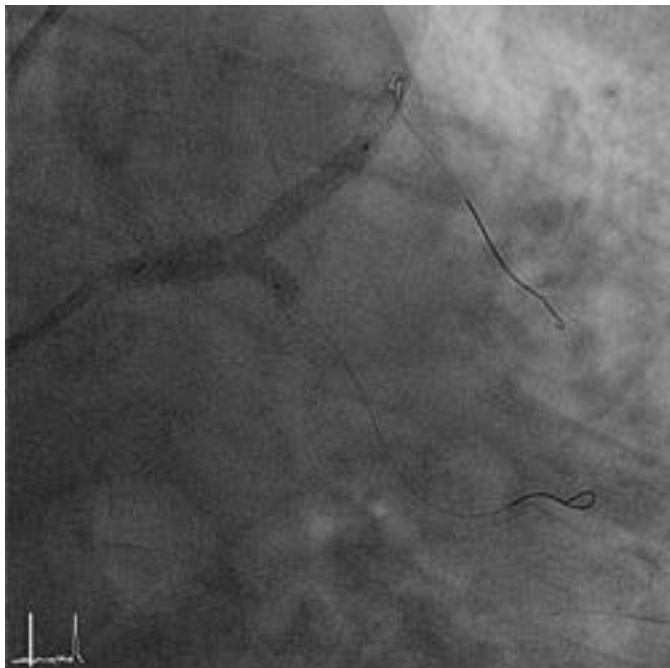


Рис. 10. Съемка в режиме Stentboost. В устье ствола ЛКА стент расправлен не полностью

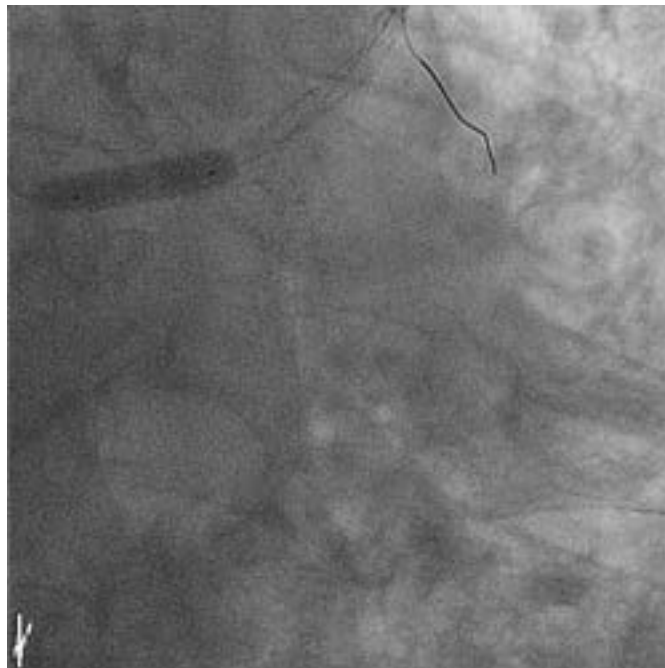


Рис. 9. Результат стентирования

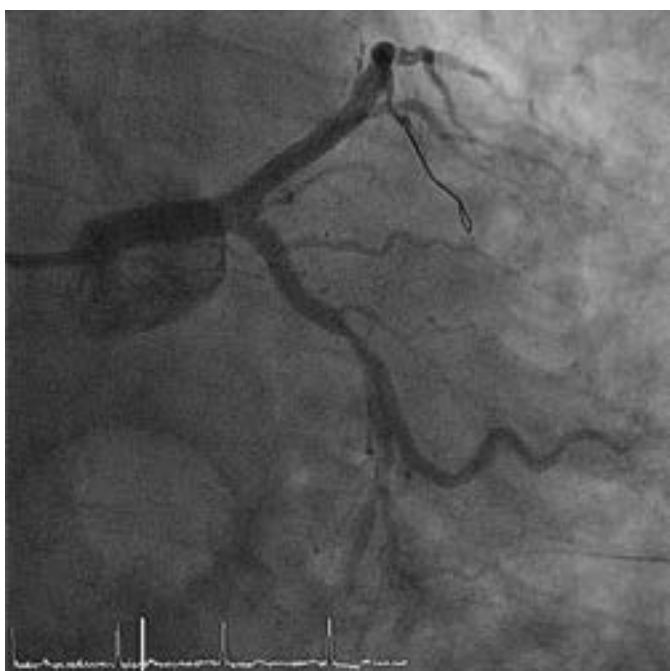
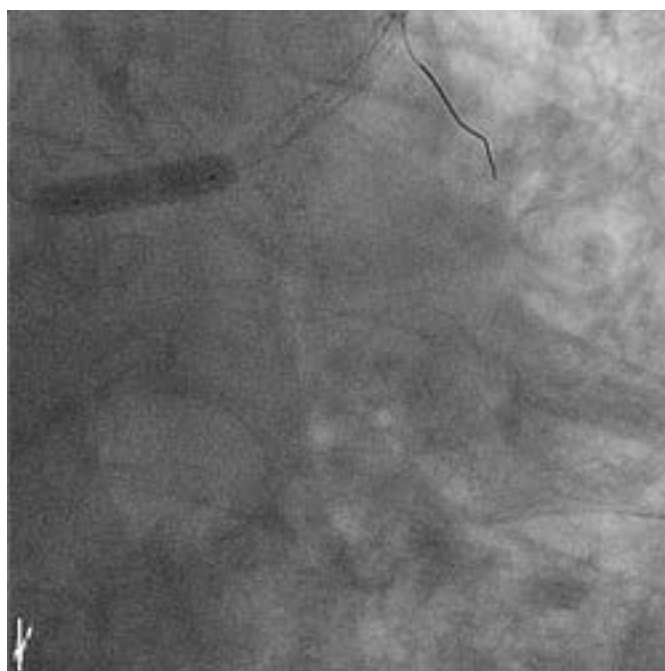


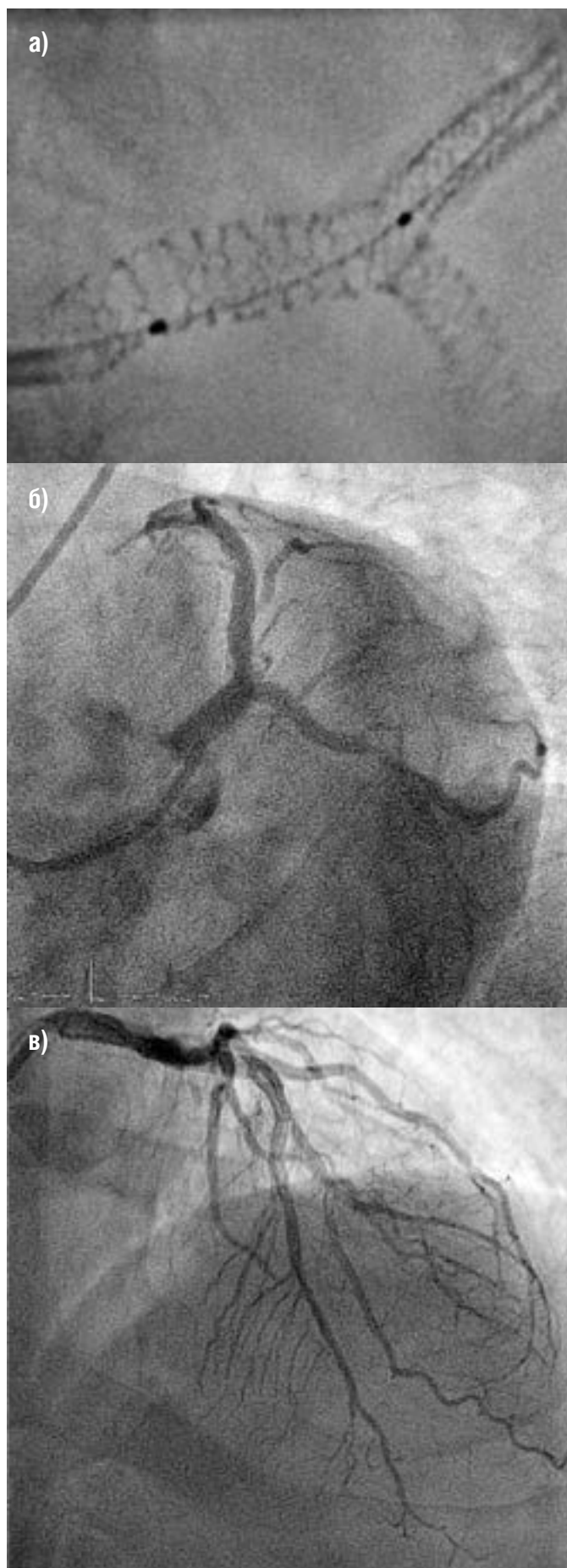
Рис. 11. Постдилатация стента в стволе ЛКА баллонным катетером 5,0*20 мм



В связи с отсутствием возможности выполнения внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) в данный момент, по техническим причинам, для оценки расправления установленных стентов выполнена съемка в режиме stentboost. В устье СтЛКА стент не полностью расправлен (Рис. 10). Выполнена постдилатация стента в СтЛКА баллонным катетером 5,0x20 мм, давлением 18 атмосфер, длительностью до 15 секунд (Рис. 11).

При контрольной съемке в режиме stentboost, установленные стенты полностью расправлены (Рис. 12а). Левая коронарная артерия проходима на всем протяжении, признаков замедленного кровотока нет. Остаточный стеноз в месте установки стентов в СтЛКА, ПНА и ОА 0% (Рис. 12 б, в). Было достигнуто миокардиальное свечение 3 степени (МВГ 3), что говорит о хорошей перфузии миокарда.

Рисунок 12. Результат стентирования. Контрольная съемка в режиме Stentboost (а) и контрольная ангиография левой коронарной артерии (б,в)



При проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) было использовано: 400 мл контрастного вещества, 10 000 Ед р-ра гепарина, для поддержания активированного времени свертывания 250-350 секунд. После проведенного ЧКВ больной был переведен в палату блока интенсивного наблюдения для контроля гемодинамики на 24 часа. За период наблюдения осложнений не отмечено, больной переведен в палату клинического отделения. Через сутки больному выполнена нагрузочная проба (стресс ЭхоКГ), результаты пробы отрицательные, высокая толерантность к физической нагрузке. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями кардиолога по лечению. Больному был назначен постоянный прием ацетилсалициловой кислоты (кишечнорастворимой формы) в дозе 100 мг в сутки; прием клопидогреля по 75 мг не менее 12 месяцев; терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – периндоприл в дозе 4 мг в сутки, с контролем уровня артериального давления; бета-адреноблокаторы (бисопролол) по 5 мг в сутки и гиполипидемическая терапия – аторвастатин в дозировке 20 мг в сутки, с контролем уровня общего холестерина и его фракций. Повторную коронароангиографию рекомендовано выполнить в случае возобновления приступов стенокардии.

Обсуждение

При анализе обзора литературы по хроническим окклюзиям ствола левой коронарной артерии, частота встречаемости данной патологии варьирует в пределах от 0,01 до 0,1% [3-6]. Как говорилось ранее, такая частота встречаемости, скорее всего, обусловлена высокой догоспитальной летальностью. Большинство пациентов с острой окклюзией ствола левой коронарной артерии умирают в первые часы развития заболевания.

Выживаемость таких пациентов напрямую зависит от типа кровоснабжения и степени развития коллатерального кровоснабжения [7,8]. Как правило, больные с хронической окклюзией ствола левой коронарной артерии имеют выраженную стенокардию покоя.

Наш случай демонстрирует несоответствие клинической картины, данных инструментальных исследований и поражения коронарного русла. У больного с постепенным «закрытием» ствола ЛКА отмечались приступы стенокардии напряжения. Больной мог давать себе, хоть и незначительную, но сильную физическую нагрузку. Боли ангинозного характера возникали только при нагрузке и купировались в покое. При обследовании больного проявлением коронарной недостаточности, помимо клинической картины, была кратковременная (3 минуты) депрессия сегмента ST на 1,8 мм. По данным ЭхоКГ не было достоверных зон нарушения локальной сократимости, глобальная сократимость миокарда находилась в пределах нормы (фракция выброса левого желудочка 60%).

Данный клинический случай демонстрирует пример успешной реканализации ствола ЛКА, без использования дополнительных устройств, таких как внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Выбор тактики бифуркационного стентирования был сделан на основании исследования, в котором сравнивались различные техники имплантации стентов [9]. Таким образом, чрескожное коронарное вмешательство может быть альтернативой операции коронарного шунтирования, но только в руках опытных интервенционных кардиологов.

Заключение

Данный пример больного с несоответствием клинической картины, данных инструментальных исследований и поражения коронарного русла, подтверждает важность коллатерального кровоснабжения сердца в выраженности приступов стенокардии и выживаемости у пациентов с тотальной окклюзией ствола левой коронарной артерии. Это необходимо учитывать, в первую очередь, при выборе тактики лечения.

Успешное выполнение ЧКВ возможно у пациентов такой

категории только в условиях опытных кардиологических центров при поддержке блока интенсивной терапии и отделения кардиохирургии, в случае необходимости выполнения экстренной операции коронарного шунтирования.

Но даже при наличии всех составляющих, окончательный результат лечения зависит от опыта и мастерства врачей рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения (интервенционных кардиологов).

Список литературы

1. Cohen M., Gorlin R. Left main coronary artery disease. Clinical experience from 1964-1974. *Circulation* 1975;52:275-285.
2. Hands M., Rutherford J., Muller J. et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1:40-46.
3. Dacosta A., Tardy B., Favre J. et al. Left Main Coronary Artery Disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:9:1225-1232.
4. Ward D.E., Valantine H., Hui W. Occluded left main stem coronary artery. Report of five patients and review of published reports. *Br Heart J*. 1983;49(3):276-279.
5. Greenspan M., Iskandrian A.S., Segal B.L., et al. Complete occlusion of the left main coronary artery. *Am Heart J*. 1979;98(1):83-86.
6. Kanjwal M.Y., Carlson D.E. Jr, Schwartz J.S.. Chronic/subacute total occlusion of the left main coronary artery--a case report and review of literature. *Angiology*. 1999;50(11):937-945.
7. Sugishita K., Shimizu T., Kinugawa K., et al. Chronic total occlusion of the left main coronary artery. *Intern Med*. 1997;36(7):471-478.
8. Valle M., Virtanen K., Hekali P., et al. Survival with total occlusion of the left main coronary artery. Significance of the collateral circulation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1979;5(3):269-275.
9. Канторова А.Ю., Меркулов Е.В., Лопухова В.В. и др. Отдаленные результаты бифуркационного стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии при стабильном течении ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*, 2012; 2; 17-20.

ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ ИЗБЫТКА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КЛЕТКАХ: ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ СТРЕСС, АФИЗИОЛОГИЧНЫЙ ФОЛДИНГ ПРОТЕИНОВ, БЕЛКИ- ШАПЕРОНЫ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗ

В.Н. Титов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

LIPOTOXICITY OF FATTY ACID EXCESS IN CELLS: ENDDOPLASMIC STRESS, NONPHYSIOLOGICAL PROTEIN FOLDING, CHAPERONES, BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND APOPTOSIS

V.N. Titov

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

Согласно филогенетической теории общей патологии, депонирование жирных кислот (ЖК) в форме триглицеридов в клетках, которые для этого не предназначены (гепатоциты, миоциты, макрофаги, β -клетки островков) является проявлением липотоксичности, инициирует эндоплазматический стресс, развитие биологической реакции воспаления и гибель клеток по типу апоптоза. Причиной постоянно высокого уровня незатерифицированных ЖК в плазме крови при метаболическом синдроме является феномен переедания физиологичной по всем параметрам пищи, гипертрофия висцеральных жировых клеток сальника на уровне паракринных сообществ и стремление клеток на аутокринном уровне постоянно от ЖК избавляться, путем секреции их в кровотоки. Превращение макрофагов в пенные клетки, формирование атероматоза интимы обусловлено тем, что филогенетически ранние оседлые клетки, не имеющие на мембране apoB-100 рецепторов, не могут гидролизовать филогенетически позднюю неполярную форму липидов - эфиры полиеновых ЖК со спиртом холестерина. Филогенетически ранние висцеральные жировые клетки без рецепторов к инсулину реализуют все биологические функции *in vivo*; филогенетически поздние инсулинозависимые адипоциты подкожной жировой ткани реализуют, главным образом, биологическую функцию локомоции; называть все их адипоцитами необоснованно. И висцеральные жировые клетки, и адипоциты являясь в филогенезе клетками рыхлой соединительной ткани, с уровня паракринных сообществ сохранили способности реализовать биологическую функцию эндоекологии, биологические реакции воспаления, синтез шаперонов, биологическую реакцию апоптоза и секретировать раздельно лептин и адипонектин в регуляции функции висцеральной и подкожной жировой ткани на уровне организма.

Ключевые слова: жировые клетки, адипоциты, макрофаги, шапероны, апоптоз, лептин, адипонектин.

ABSTRACT

According to phylogenetic theory of general pathology, deposition of fatty acids (FA) as triglycerides in cells that normally do not accumulate them (hepatocytes, myocytes, macrophages, insular β -cells) is a manifestation of lipotoxicity and initiates endoplasmic stress, biological reaction of inflammation and apoptosis-like death of cells. Constant high plasma content of nonesterified FA in metabolic syndrome is caused by overconsumption of physiologically normal food, hypertrophy of omental fat cells at the level of paracrine communities and constant 'intention' of cells at the autocrine level to get rid of FA by secreting them into circulation. Macrophage conversion into foam cells and formation of intimal atheromatosis stems from inability of phylogenetically early resident macrophages that have no plasma membrane apoB-100 receptors to hydrolyze phylogenetically late nonpolar lipids (polyenic FA esterified by the alcohol cholesterol). Phylogenetically early visceral fat cells lacking insulin receptors fulfill all biological functions *in vivo*; phylogenetically late insulin-dependent adipocytes of subcutaneous fatty tissue are involved predominantly in realization of the biological function of locomotion. It seems unreasonable to refer to both these cell types as adipocytes. Visceral fat cells and adipocytes phylogenetically belong to loose connective tissue; however, from the paracrine community level they preserve the ability to realize the biological function of endoecology, biological reaction of inflammation, production of chaperones, biological reaction of apoptosis and the ability to separately secrete leptin and adiponectin in the regulation of visceral and subcutaneous fatty tissues at the entire body level.

Key words: fatty cells, adipocytes, macrophages, chaperones, leptin, adiponectin.

**Ответственный за связь
с редакцией:
Титов
Владимир Николаевич**

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 8-495-414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Предложенная нами филогенетическая теория общей патологии позволяет сформировать иные представления о роли нарушения биологических функций и биологических реакций в этиологии таких заболеваний, как «метаболические пандемии» [1]. Порой мы считаем, что происходящие нарушения специфичны только для отдельных патологических процессов. Последовательное становление в филогенезе биологических функций и биологических реакций происходит на разных уровнях: а) аутокринном (клеточном); б) в паракринных сообществах клеток, структурных и функциональных единицах органов, систем органов и в) на уровне организма. Среди нозологических форм заболеваний, функциональные и структурные нарушения на уровне клеток являются основой патологических процессов много чаще, чем мы полагаем. Но функциональные различия клеток, тканей, органов и систем делают биологическое единение афизиологичных процессов не столь четким.

Мы полагаем, что: а) деструктивно-воспалительное поражение жировых клеток инсулинонезависимого, висцерального сальника при метаболическом синдроме; б) патология пула подкожных инсулинозависимых адипоцитов при ожирении; в) формирование атероматоза интимы артерий эластического типа при атеросклерозе; г) накопление гепатоцитами липидов при неалкогольной жировой болезни печени и д) поражение коры надпочечников при адренолейкодиетрофии - все происходит по единому алгоритму. При различии этиологии инициирования патологических процессов, все они реализованы едиными биологическими функциями, биологическими реакциями, согласно единому патогенезу. Этиологические же факторы патологических процессов, являются реально разными; формируются они, порой, на далеко отстоящих ступенях филогенеза [2]. На аутокринном (клеточном) уровне начато формирование патологии биологической функции трофологии (функции питания), биологической реакции экзотрофии и запасание субстратов для наработки клетками энергии.

Атероматоз интимы артерий эластического типа и эндоплазматический стресс

Если неинфекционное заболевание развивается в популяции *Homo sapiens* с частотой более 5-7% и принимает характер «метаболической пандемии», основу патогенеза его составляет, мы полагаем, нарушение биологических функций и биологических реакций. Лечение фармакологическими препаратами подобных нарушений исходно является малоэффективным. Метаболические пандемии «требуют», в первую очередь, нормализации нарушенных биологических функций и биологических реакций; вначале необходимо устранить нежелательное воздействие факторов внешней среды. В филогенезе афизиологичное влияние внешней среды на организм, как и спонтанные мутации, происходили неоднократно; всегда их сопровождает высокая летальность, биологически обоснованное вымирание большей части популяции как начальный этап приспособления к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Как ни трудно представить, но биологические основы атероматоза, ведущего симптома атеросклероза, сформировались на ступенях филогенеза за сотни миллионов лет ранее *Homo sapiens*. Согласно филогенетической теории общей патологии, атеросклероз - синдром дефицита в клетках полиеновых жирных кислот (ПНЖК) по причине выраженного снижения *in vivo* биодоступности их для клеток. Основная причина низкой биодоступности ПНЖК - афизиологично высокое содержание в пище насыщенных ЖК (НЖК), в первую очередь пальмитиновой С16:0 НЖК. В течение сотен миллионов лет жизни в водах мировых океанов при низкой температуре, содержание тугоплавкой пальмитиновой НЖК, с позиций физической химии и биологии, не могло быть выше 15%. На более поздних ступенях филогенеза содержание НЖК среди ЖК стало, своего рода, «метаболической константой». В пище типа *fast food*, содержание НЖК достигает 60%. По патофункциональным свойствам, к пулу НЖК обоснованно добавить: а) транс-формы мононенасыщенных ЖК (МЖК) с одной двойной связью в молекуле; б) транс-формы ненасыщенных ЖК (ННЖК) с 2-3 двойными связями (-C=C-) и в) все афизиологичные для приматов и человека НЖК + МЖК.

Высокая концентрация НЖК в триглицеридах не дает возможности липазам провести физиологичный липолиз (гидролиз) в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), сформировать и выставить на поверхность апоВ-100 лиганд [3]. Высокое содержание НЖК в ТГ в ЛПНП лишает все клетки *in vivo* возможности связать безлигандные ЛПНП апоВ-100 рецепторами и активно, рецепторно поглотить ЛПНП со всеми переносимыми ими ПНЖК в форме эфиров со спиртом холестерина (поли-ЭХС). Биодоступность ПНЖК в плазме крови и межклеточной среде для всех клеток становится столь низкой, что она сходна с блокадой апоВ-100 лиганд ЛПНП → апоВ-100 рецептор клеток.

Все безлигандные ЛПНП с переносимыми ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки, становятся в крови биологическим «мусором». Длительно циркулируя в крови, безлигандные ЛПНП являются объектом разных модификаций; серьезного значения в формировании атероматоза они, однако, не имеют. При реализации биологической функции эндозологии - поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*, при биологической реакции воспаления, монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию транскитоza, выводит безлигандные ЛПНП в интиму артерий эластического типа. В них располагается пул сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистой межклеточной среды. Утилизировать безлигандные ЛПНП в интиму артерий, *in situ* призваны оседлые макрофаги.

В интиму артерий проявляется не полное соответствие функциональных процессов, которые сформировались на разных ступенях филогенеза. Оседлые макрофаги интимы сформировались на ранних ступенях филогенеза, на первом из трех этапов становления функции ЛП, когда все ЖК в форме полярных липидов переносили к клеткам только липо-

протеины высокой плотности (ЛПВП); иных ЛП еще не было. Филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы начали поглощать ПНЖК еще из ЛПВП в форме полярных аминофосфолипидов; апоВ-100 рецепторов на мембране макрофаги интимы не имеют; апоВ-100 ЛП еще не было.

Оседлые макрофаги интимы – филогенетически ранние, «универсальные» фагоциты. Они поглощают разнообразный биологической «мусор» из плазмы крови путем эндоцитоза сквенджер-рецепторами, рецепторами-«мусорщиками». Макрофаги интимы воспринимают безлигандные ЛПНП, которые перед этим: а) физиологично денатурировали нейтрофилы при действии активных форм О₂; б) опсонизировали компоненты комплемента и в) эндотелиоциты биологической реакцией трасцитоза вынесли в интиму артерий, как макромолекулы белка. После поглощения ЛПНП, в процессе деструкции макрофаги «выявляют» наличие ПНЖК в «незнакомой» (филогенетически более поздней) форме неполярных поли-ЭХС. Гидролизовать филогенетически поздние поли-ЭХС более ранние макрофаги интимы не могут; в лизосомах нет кислых гидролаз; нет на плазматической мембране макрофагов и апоВ-100 рецепторов для ЛПНП. Негидролизанные ПНЖК в форме поли-ЭХС макрофаги накапливают в цитозоле в форме активных липидных капель (ЛК); макрофаги при этом превращаются в «пенистые клетки». Атероматоз – процесс биологический; поэтому явления атероматоза интимы артерий на аутопсии можно выявить у каждого умершего. Следствием наличия в цитозоле афизиологично объемных ЛК из поли-ЭХС, становится развитие специфического афизиологичного процесса – эндоплазматического стресса (ЭС).

Патофизиология эндоплазматического стресса, деструкция клеток и биологическая реакция воспаления

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) – функциональная органелла каждой из клеток – система сообщающихся трубчатых каналов и цистерн, которые занимают большую часть цитоплазмы, рис. 1. Образованы они однослойными мембранами; каналы имеют расширения в виде пузырьков и секреторных цистерн. Каналы ЭПС соединены с клеточной и мембраной ядра, контактируют с комплексом Гольджи [4]. ЭПС имеет гладкую и шероховатую (гранулярную) мембраны. На шероховатых мембранах ЭПС расположены рибосомы; в них происходит синтез всех протеинов клеток. На гладких мембранах ЭПС рибосом нет; в них реализован синтез липидов и углеводов. По каналам ЭПС синтезированные протеины перемещаются к месту окончательного «сборки» – в комплекс Гольджи.

В гепатоцитах ЭПС осуществляют детоксикацию токсичных и лекарственных препаратов (барбитуратов). В поперечнополосатых миоцитах, в канальцах и цистернах гладких мембран ЭПС, клетки депонируют Са⁺⁺. Комплекс Гольджи формирует секреторные вакуоли; в них белки, которые поступают в ЭПС из других органелл – мест синтеза (митохондрии, рибосомы, пероксисомы) [5], претерпевают финальные превращения. В ЭПС происходит синтез полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов; клетки используют их при построении рафтов (плотов) – выражено гидрофобных участков плазматической мембраны клеток. В ЭПС происходит синтез трансмембранных интегральных протеинов, лизосом, пероксисом, большую часть липидов и белков для митохондрий [6]. ЭПС обеспечивает протеинами все органеллы клеток [7].

Функционально ЛК в цитозоле являются, по сути, активными органеллами [8]; от гидрофильной среды цитозоля они отделены монослоем полярных фосфолипидов и неэтери-

Рис. 1. Схема строения эндоплазматической сети эукариотической клетки



фицированного спирта холестерина. В ЛК цитозоля методами протеомики выявлено более 200 протеинов [9]. Они обеспечивают: а) формирование мембраны ЛК; б) синтез *in situ* фосфолипидов и спирта холестерина; в) липогенез – синтез пальмитиновой НЖК *in situ de novo* из экзогенной глюкозы и г) превращение, при действии инсулина, всей пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Ферменты катализируют все этапы липолиза и освобождения в кровь ЖК в форме полярных НЭЖК. Каждая ЛК, как и все органеллы, располагает ферментами этерификации ЖК в триглицериды и их гидролиза. Семейство специфических белков ЛК – перилипинов обуславливают превращение: а) одной большой ЛК из мелких при депонировании ЖК в форме триглицеридов в биологической реакции экзотрофии [10] и б) образование много мелких ЛК из большой, при гидролизе триглицеридов, освобождении НЖК + МЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК при реализации биологической реакции эндотрофии.

Чрезмерно большая ЛК в цитозоле жировых клеток сальника, подкожных адипоцитах, гепатоцитах и макрофагах интимы артерий нарушают функцию органелл цитозоля, в первую очередь ЭПС [11]; она самая большая из органелл, рис.2. Это вынуждено уменьшает число митохондрий и приводит к афизиологичному ЭС; основу его составляет нарушение последних стадий синтеза белка – фолдинг, когда молекулы принимают окончательную третичную и четвертичную структуры [12]; пространственная структура определяет функциональную активность белка. Молекула инсулина имеет третичную и четвертичную структуру, которую формируют –S-S– связи; патология фолдинга является важной и для проявления активности гормона. Нарушение фолдинга протеинов происходит при: а) вирусной инфекции; б) действии токсичных веществ; в) побочном влиянии лекарственных препаратов; г) экспрессии мутантных протеинов; д) в процессе старения и ж) при избытке в пище НЖК, особенно пальмитиновой [13]. Наиболее же часто ЭС развивается при повторении эпизодов чрезмерного повышения синтеза инсулина β-клетками островков, которая происходит в ответ на неумную нагрузку углеводами и ЖК пищи, на афизиологичную индукцию субстратом – передание. Афизиологичный ЭС рассматривают как проявление липотоксичности.

Афизиологичная функция рибосом шероховатых мембран ЭПС при ЭС является основой того, что секретированные бел-

Рис. 2. ЭПС в физиологичном малом и в большом адипоците, перегруженном триглицеридами в ЛК. 1, 2 и 3 элементы деформированной, афизиологичной ЭПС. 4 – постоянная секреция НЭЖК в межклеточную среду



ки с нормальной первичной структурой (последовательность остатков аминокислот в цепи), оказываются лишеными активности. Происходит это на деформированных шероховатых мембранах ЭПС, на которых трудно осуществить физиологичное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей в активную структуру. Термин ЭС не в полной мере подходит для определения длительного накопления в клетках НЖК+МЖК в форме ТГ. Суть афизиологичного ЭС в жировых клетках и адипоцитах состоит в том, что синтез сотен белков, нарушен на финальной стадии – «сворачивания» в физиологично активную структуру. Более правильно именовать эти нарушения как синтез белка без стадии фолдинга (unfolded protein response) [14].

Реакция висцеральной жировой клетки и подкожного адипоцита *in vivo* на ЭС может быть неоднозначной и развиваться последовательно. 1. Всегда есть теоретическая возможность: а) прекратить избыточную индукцию субстратом (переедание); б) излечить вирусную инфекцию; в) выявить и остановить токсичное воздействие. В этих условиях ЭС постепенно подвергается обратному развитию. 2. Активируя биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации клетки могут усилить синтез специфичных белков-шаперонов, которые «помогают» протеинам принять физиологично активную пространственную структуру. 3. Жировые клетки и адипоциты филогенетически это элементы рыхлой соединительной ткани (РСТ); они могут неспецифично утилизировать афизиологично синтезированные протеины - биологический «мусор» в лизосомах. Как клетки РСТ, жировые клетки и адипоциты способны сами формировать биологическую реакцию воспаления [15].

Специфично же биологическую реакцию воспаления *in vivo* реализуют специализированные фагоциты – оседлые макрофаги в пуле сбора и утилизации биологического «мусора». Иницируют эту реакцию - запускают Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток, которые дифференцируют белки по принципу «свой - не свой» [16]. Если развитие ЭС в клетке прошло «точку возврата» и репарация уже невозможна, гуморальные медиаторы аутокринно запускают биологически обоснованную запрограммированную гибель висцеральных жировых клеток и адипоцитов по типу апоптоза.

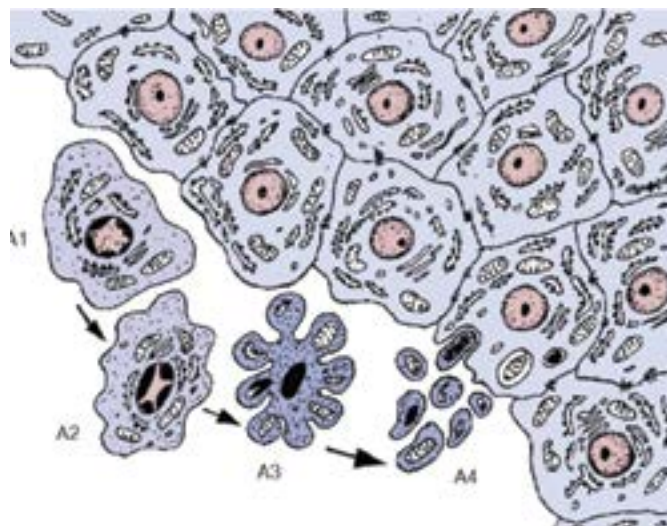
Шапероны, как «скрепки» связываются с гидрофобными участками неверно свернутых протеинов, «помогают» им об-

разовать пространственную структуру [17]. При ЭС, реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, семейство шаперонов с мол. массой 65-135 килодальтон (кДа), стабилизируют афизиологичные, неактивные, склонные к агрегации, порой фибриллярные, белки. Синтез шаперонов (белков теплового «шока») происходит при любой по этиологии биологической реакции стресса; по окончании реакции, шапероны становятся биологическим «мусором» и подлежат утилизации, путем биологической реакции воспаления. Афизиологичные белки становятся в клетке: а) мишенью для протеаз; б) агрегируют с образованием преципитатов, от которых клетки избавляются, выводя их в межклеточную среду, формируя включения (бляшки), проявление болезни накопления. «Замусоривание» цитозоля протеинами без фолдинга и далее шаперонами, формирует на аутокринном уровне, далее в паракринных сообществах клеток биологическую реакцию воспаления.

Эффективность действия шаперонов и «исправление» фолдинга протеинов, определяет: а) будут ли клетки функционировать далее или б) нарушения в перегруженных ЛК аутокринно запускают биологическую гибель по типу апоптоза [18]. Начинается этот процесс с действия фермента – каспазы; в результате аминофосфолипиды внутреннего монослоя мембраны клетки перемещаются в наружный монослой, формируя условия для запуска *in vivo* антифосфолипидного синдрома [19]. Конечными продуктами являются тельца апоптоза; они «замусоривают» пул межклеточной среды, активируя биологическую функцию эндозеологии, биологическую реакцию воспаления, рис. 3. Предложен также процесс - феноптоз как гибель не клеток, а организма, которая может быть тоже запрограммирована в геноме [20].

Согласно филогенетической теории общей патологии, реакцию воспаления наиболее часто инициируют эндогенные, афизиологичные белки флогогены (инициаторы воспаления), «биологический мусор» большой мол. массы, > 70 кДа. Реализуют ее функциональные фагоциты – оседлые макрофаги интимы артерий; изначально их немного. Ими *in situ* становятся моноциты гематогенного происхождения, которые *per diapedesis* входят из кровотока в ткани, в пул межклеточной среды и после функциональной трансформации, становятся макрофагами.

Рис. 3. Последовательные этапы запрограммированной гибели клеток по типу апоптоза и фагоцитоз тельца апоптоза. А1- А4 – этапы деструкции клеток

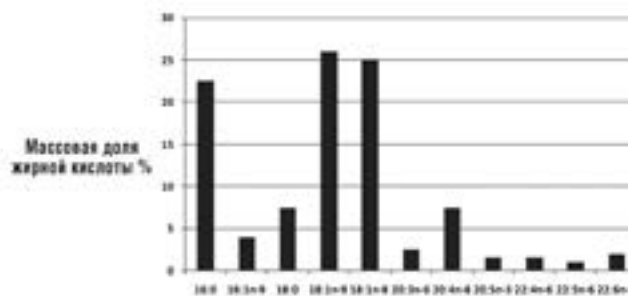


Формирование биологической реакции воспаления можно проследить на основании тестов синдрома системного воспалительного ответа, содержания в межклеточной среде и плазма крови: а) первичных провоспалительных цитокинов; б) вторичных медиаторов биологической реакции воспаления – С-реактивного белка и амилоида; в) физиологической активации нейтрофилами секреции активных форм О₂ в реакции «респираторного взрыва» [21]. Амилоид - белок острой фазы биологической реакции воспаления, содержание которого возрастает в плазме крови в большей мере, чем С-реактивный белок. Выявлены два типа фибриллярного амилоида: а) белок гомологичный легким χ - и λ -цепям Ig, антисыворотки к которым реагируют и с белком Бенс-Джонса и б) амилоид А, не связанный с Ig. Считают, что он является предшественником фибрилл амилоида. Амилоиды, сформированные из цепей разных протеинов, обладают третичной и четвертичной структурой; однако связаны ли нарушение амилоидов с ЭС пока не ясно.

Наработка нейтрофилами активных форм О₂ - облигатный этап биологической реакции воспаления; поэтому ятрогенно «бороться» с активными формами О₂ следует весьма осмотрительно. Нейтрофилы образуют активные формы О₂ с целью формирования в белках афизиологических эпитопов, физиологичной денатурации эндогенных активаторов воспаления - флогенов; перекисное окисление липидов при этом - побочный процесс. Это же происходит и при перегрузке триглицеридами разных клеток: а) висцеральных жировых клеток РСТ; б) зависимых от инсулина адипоцитов подкожной жировой клетчатки; в) оседлых макрофагов интимы артерий эластического типа и г) в β -клетках островков Лангерганса.

Пенистыми клетками в интиме артерий при ЭС становятся оседлые макрофаги. Их цитозоль занимают ЛК, которые наполнены ПНЖК в форме поли-ЭХС; гидролизовать их клетки не могут [22]. Исход пенистых клеток один – гибель по типу апоптоза или даже некроза. Далее тельца апоптоза, как и поли-ЭХС, в межклеточной среде интимы становятся биологическим мусором». Атероматозные массы – это, в основном, частично окисленные до длины С18 *in situ* ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не смогли аров-100 эндцитозом поглотить клетки, рис. 3. И если атеросклероз – синдром дефицит в клетках ПНЖК, то атероматоз это избыточное количество ПНЖК в макрофагах интимы, которые перенесены эндотелием в безлигандных (пре- и постлигандных) ЛПНП. В зависимости от того, происходит ли транцитоз в интиму артерий пре-лигандных или постлигандных ЛПНП, содержание пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК может быть разным [23]. При избытке в пище пальмитиновой НЖК, транцитоз в интиму прелигандных ЛПНП приводит к накоплению триглицеридов, формированию мягких бляшек, разрыву и поражению интимы по типу атеротромбоза [2]. При транцитозе в интиму постлигандных ЛПНП формируется поражение интимы по типу атероматоза с низким содержанием пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК; метаболитов же ПНЖК в атероматозных массах всегда много, рис.4. При поражении интимы по типу атеротромбоза, при гипертриглицеридемии, частичное обратное развитие атеротромбоза возможно; при физиологичном уровне ТГ, независимо от содержания холестерина, регресс атероматоза является маловероятным [24].

Рис. 4. «Спектр» ЖК атеротромботической массы в интиме артерий; много частично окисленных ПНЖК и афизиологичной С20:3 ННЖК



Эндоплазматический стресс в висцеральных жировых клетках и подкожных адипоцитах

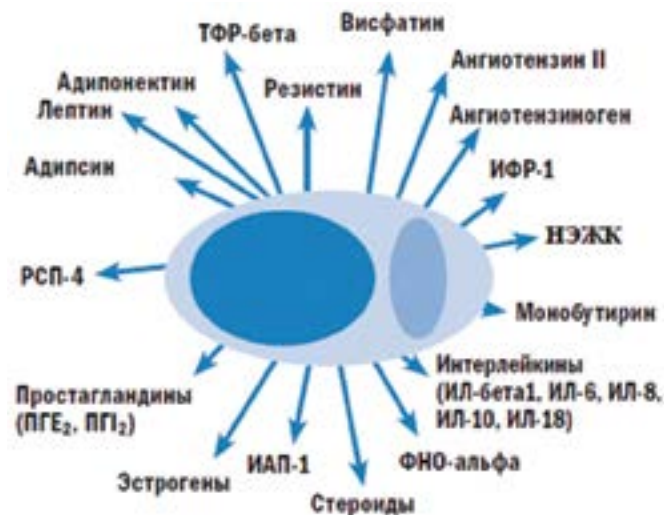
Согласно филогенетической теории общей патологии, нет оснований: а) филогенетически ранние, инсулинонезависимые висцеральные жировые клетки сальника, анатомически соединенные с лимфотокком, которые реализуют биологические функции трофологии, гомеостаза, эндозкологии и адаптации и б) филогенетически поздние, инсулинозависимые клетки подкожной жировой ткани, которые реализуют, главным образом, биологическую функцию локомоции, одинаково именовать адипоцитами.

Объединяет их то, что изначально в филогенезе клетки РСТ функционируют в каждом паракринно регулируемом сообществе. Согласно филогенетической теории общей патологии, паракринное сообщество - структурная единица каждого из позднее сформированных органов. Состоит оно из трех пулов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества; б) локальный перистальтический насос – артериола мышечного типа и в) пул РСТ, который реализует биологические функции трофологии, гомеостаза, эндозкологии и адаптации. Клетки РСТ в паракринном сообществе синтезируют и секретируют изначально все гуморальные медиаторы, которые действуют в течение долей секунды. На последующих ступенях филогенеза произошла функциональная их специализация и часть клеток РСТ стали секреторными. Они сформировали в сообществе, в органах и системах органов гуморальную, гормональную регуляцию [25], реализовали биологическую реакцию экскреции и воспаления, биологические реакции компенсации и стресса.

Когда в филогенезе специализированные жировые клетки сформировали сальник, а адипоциты - подкожное жировое депо, они сохранили способность формировать биологическую реакцию воспаления; не утратили они и навыки гуморальной регуляции. Поэтому биологическая реакция апоптоза нередко оказывается реализованной *in vivo*, на аутокринном уровне, в РСТ, в том числе в висцеральных жировых депо и подкожных адипоцитах жировой ткани [26]. Из клеток РСТ сформировалась в филогенезе и система эндокринной, гуморальной регуляции. Филогенетически обосновано, что жировые клетки и адипоциты могут формировать локальную биологическую реакцию воспаления и синтезировать гуморальные медиаторы.

Избыток накопленных в цитозоле триглицеридов в ЛК, формирование ЭС и биологическая реакция воспаления характерны как для инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток, так и для инсулиночувствительных подкожных

Рис. 5. Секреторные возможности жировых клеток и адипоцитов как РСТ на аутокринном уровне и в паракринно регулируемом сообществе. ИФР-1 инсулиноподобный фактор роста. ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-α. ИАП-1 - ингибитор активности плазминогена. РСП-4 - ретинолсвязывающий протеин. Адипсин - сериновая протеаза адипоцитов. ТФП-бета - трехфункциональный протеин, маркер адипоцитов. Резистин - фактор чувствительности к инсулину. Висфатин - генетически фактор ожирения



адипоцитов с рецепторами к инсулину. ЭС запускает: а) синтез мутантных протеинов, которые не могут принять активную третичную и четвертичную форму; б) синтез афизиологичных шаперонов, когда они не в силах «исправить» деформированные белки; в) изменение в ЭПС запасов Са⁺⁺; г) уменьшение числа митохондрий, нарушение синтеза АТФ и дефицит в клетках энергии; д) высокое содержание в мембранах ЭПС спирта холестерина. Шероховатые мембраны ЭПС с рибосомами, по числу двойных связей в ЖК фосфолипидов и количеству спирта холестерина, являются в клетке самыми ненасыщенными, лабильными и менее гидрофобными. Повышение в мембранах ЭПС содержания холестерина и НЖК, этерифицированных в фосфолипиды, ингибирует протеины рибосом.

Биологической реакцией адаптации является функция семейства шаперонов и восстановление фолдинга протеинов. Первое название шаперонов – белки «теплового шока». Шапероны в условиях любой по этиологии биологической реакции стресса закрепляют конформацию функционально наиболее значимых протеинов. Когда *in vivo* удается преодолеть ЭС, как и иные виды стресса, все шапероны в цитозоле и плазме крови, становятся «биологическим мусором» и подлежат утилизации. Каждый из эпизодов биологической реакции стресса, включая и эмоциональный, заканчивается нарушением биологической функции эндозоологии и активацией биологической реакции эндозоологии, биологической реакции воспаления.

Утилизировать «биологический мусор» из плазмы крови *in vivo* приходится путем активации: а) биологической реакции воспаления – идентификация Толл-подобными рецепторами клеток иммунной системы [27], физиологичной денатурации активными формами O₂ [28], опсонизации компонентами комплемента; б) биологической реакции транцитоза, которую реализует монослой эндотелия, выводя биологический «мусор» в интиму артерий и в) биологической реакции гидро-

Рис. 6. ЭС и нарушение синтеза белков инициирует в висцеральных жировых клетках биологическую реакцию воспаления и гибель по типу апоптоза. ФНО-α - фактор некроза опухоли. МИТ - митохондрии. АФК - активные формы кислорода



динамического (гидравлического) артериального давления с развитием метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии. Если же шапероны не в состоянии реанимировать фолдинг белков, устранить «замусоривание» цитозоля и межклеточной среды эндогенными флогогенами, клетки инициируют образование гуморальных медиаторов биологической реакции апоптоза, рис. 5.

Ожирение, формирование в цитозоле жировых клеток и адипоцитов одной большой ЛК наиболее часто вызывает ЭС. Корреляция ЭС с синдромом ИП уменьшается при приведении массы тела к норме [29]. Повышение синтеза шаперонов в адипоцитах подкожной жировой ткани происходит после действия липополисахаридов - токсинов Грам-отрицательных бактерий, НЖК и глюкозы как проявление многосторонней липо- и гликотоксичности. Индуцирует ЭС и высокое, длительное содержание в плазме крови НЭЖК. При ЭС подкожные адипоциты: а) усиливают синтез и секрецию гуморального медиатора - адипонектина; б) активируют липолиз в адипоцитах при снижении активности перилипина в ЛК, и в) активно секретируют НЖК + МЖК в форме НЭЖК. Подобные же изменения происходят и в висцеральных жировых клетках, однако, они секретируют не адипонектин, а лептин. Тауродезоксихолевая желчная кислота обладает активностью, сходной с шаперонами, но не влияет на резистентность к инсулину, передачу сигнала гормона в клетки в экспериментах на генетически тучных грызунах.

Ожирение, ЭС, гиперинсулинемия формируют синдром резистентности к инсулину (ИР) во всех инсулинозависимых клетках; о сахарном диабете обоснованно говорить лишь при начале истощения β-клеток островков и снижении секреции инсулина. ЭС может стать этиологическим фактором сахарного диабета и не только вторичного, но и первичного. Мутация, которая нарушает образование дисульфидных (-S-S-) связей между двумя цепями аминокислотных остатков в четвертичной структуре проинсулина (инсулин+С-пептид), вызывает диабет новорожденных. Мутации с нарушением фолдинга гормона проявляются в юношеском возрасте как симптомы генетически обусловленных врожденных синдромов. Биосинтез инсулина β-клетками зависим от филогенетически более раннего гуморального медиатора, которым является гипер-

гликемия.

Синтез проинсулина в β -клетках островков может возрастать на порядок и его, в полной мере, реализует функция ЭПС; при ЭС она снижена. Не только нарушение четвертичной структуры, но синтеза и секреции проинсулина может быть следствием ЭС в β -клетках поджелудочной железы. Салюбринал - ингибитор реакции фосфорилирования, инициирует апоптоз β -клеток; они плохо противостоят нарушению трансляции в рибосомах шероховатых мембран ЭПС. Инкубация β -клеток островков при высоком содержании пальмитиновой НЖК в среде, формирует ЭС и экспрессию синтеза белков, которые реализуют биологическую реакцию воспаления, в том числе ядерный фактор κB (NF κB) [30]. Воздействие избыточного количества пальмитиновой НЖК инициирует апоптоз β -клеток островков намного чаще, чем избыток олеиновой МЖК. Нередко в ткани островков отмечают экспрессию протеинов, которые реализуют биологическую реакцию воспаления [31]. Истощение активности стеарил-КоА-десатуразы-2 и уменьшение превращения в β -клетках синтезированной *de novo* пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, способствует ЭС, рис. 6.

Определенную роль в гибели β -клеток по типу апоптоза принадлежит и NO. Провоспалительные цитокины как фактор некроза опухоли- α , γ -интерферон и интерлейкин 1 β усиливают продукцию NO клетками монослоя эндотелия [32]. В условиях активации биологической реакции воспаления и образования активных форм O₂, это усиливает образование ионов нитрозила (NOO⁻) ингибирует реакцию вазодилатации; они также нарушают депонирование в ЭПС Ca⁺⁺, способствуя гибели клеток [33]. Одним из важных факторов в патогенезе диабета второго типа при ЭС и метаболическом синдроме является уменьшение массы β -клеток островков. Вместе с тем, эту массу *in vivo* рассматривают как запрограммированную «метаболическую константу» [34]. Высокое содержание в плазме крови НЭЖК также инициирует апоптоз β -клеток островков. Важно понять, что активация секреции НЭЖК жировыми клетками и адипоцитами регулирована на аутокринном уровне.

Усиление липолиза в жировых клетках определена не гуморальной (гормональной) стимуляцией в паракринных сообществах, не увеличением потребности клеток *in vivo* в субстрате для выработки энергии, а аутокринной запрограммированной регуляцией самих клеток – активировать секрецию ЖК в форме НЭЖК. Клетки стараются избавиться от избыточного количества ЖК в форме триглицеридов в ЛК, понизить их до физиологического уровня, уменьшить проявления ЭС, нормализовать свою структуру и функцию. Было бы все физиологично, если бы клетки выводили избыточное количество НЭЖК во внешнюю среду. Однако *in vivo* жировые клетки выводят избыток НЭЖК в межклеточную среду, из которой их хотя и пассивно, но в большом количестве поглощают все клетки. Первой реакцией на избыточное поглощение всеми клетками НЭЖК становится формирование симптома ИР (прекращение митохондриями окисления глюкозы) и афизиологичный липоидоз клеток, тканей с нарушением функции. Столь выраженные нарушения метаболизма *in vivo* формируются наиболее часто по причине избыточного питания, усиленной индукции субстратом, просто переедания. Именно оно является причиной формирования *in vivo* столь многих реакций патологической компенсации.

Активация секреции висцеральными жировыми клетками

НЭЖК *in vivo* физиологично происходит при реализации: а) биологической функции трофологии, биологической реакции эндотрофии, в периоды между приемами пищи; б) биологической функции гомеостаза при голодании; в) биологической функции эндозологии при активации биологической реакции воспаления; г) биологической функции адаптации, при биологических реакциях стресса и компенсации и д) биологической функции продолжения вида – при развитии плода. Афизиологично концентрация в плазме крови НЭЖК возрастает: а) при переедании физиологичной по составу пищи; б) формировании ЭС и в) аутокринном стремлении жировых клеток понизить размеры ЛК цитозоля при уменьшении в них содержания НЖК+МЖК в форме триглицеридов и нормализовать функцию ЭПС. Последняя аутокринная регуляция приводит к формированию *in vivo* синдрома патологической компенсации, повышению уровня НЭЖК и во время постпрандиальной гиперлипотеинемии.

Механизмы, которыми высокое содержание в межклеточной среде НЭЖК инициирует ЭС, включают: а) истощение запасов Ca⁺⁺ в ЭПС; б) затруднение переноса протеинов по каналам ЭПС в аппарат Гольджи и в) ингибирование активности карбоксипептидазы, которая участвует в секреции инсулина. Развитие симптома ИР в еще большей мере активирован ЭС. Ингибирование биологической реакции воспаления, терапия антиоксидантами замедляют выведение из цитозоля и межклеточной среды и утилизацию *in situ* эндогенных флогенов. Это способствует ЭС и развитию метаболического синдрома.

Этиологические разночтения при обсуждении причин неалкогольной жировой болезни печени касаются одного: а) является ли накопление триглицеридов в ЛК цитозоля, нарушение функции ЭПС, фолдинга белков и становление ЭС результатом переедания (индукции субстратом) или б) это следствие вирусной инфекции, гепатита [35]. Клинические наблюдения показывают, что часто у пациентов нет оснований говорить о перенесенном вирусном гепатите, но можно рассматривать эти нарушения как первичную (вторичную патологию) метаболизма ЖК и углеводов. И если основным филогенетически поздним гормоном, который регулирует метаболизм ЖК, является инсулин, то с его действием и обоснованно связывать патогенез неалкогольной жировой болезни печени [36]. Напомним, что среди клеток печени инсулинозависимыми являются только перипортальные гепатоциты и высокоспециализированные, универсальные макрофаги Купфера.

Накопление триглицеридов в гепатоцитах имеет локальный, ретенционный генез. Основу его, полагаем, составляет отработанный клетками на ранних ступенях филогенеза, синтез *in situ de novo* из глюкозы ЖК для депонирования субстратов; в цикле Линнена клетки из глюкозы синтезируют только C16:0 пальмитиновую НЖК. По сути, эту ЖК можно оценивать как «гидрофильную форму» глюкозы, пригодную для запасаания ее *in vivo* как субстрата для выработки энергии. Однако депонирование больших количеств пальмитиновой НЖК сопряжено с липотоксичностью, в частности, синтезом пальмитиновых ТГ. Наличие в позиции sn-2 этерифицированной пальмитиновой НЖК формирует пул пальмитиновых ТГ: пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и олеил-пальмитоил-олеат (ОПО). Гидролиз этих ТГ и освобождение пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК, при действии всех липаз *in vivo*, происходит с

низкой константой скорости реакции [37]. Это можно понять, ведь температура плавления ППП - 49°C при температуре тела 36,6° С. В течение миллионов лет животные использовали *in vivo* потенциально низкий пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и выработки АТФ. Если в ЛК гепатоцитов накапливаются ППП, гидролизовать их и секретировать в форме НЭЖК практически невозможно; такие гепатоциты обречены на гибель путем апоптоза.

На более поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, инсулин стал экспрессировать синтез стеарил-КоА-десатуразы-2; фермент превращает синтезированную из глюкозы, эндогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:1 ω-9 олеиновую ЖК [38]. При этерификации ее со спиртом глицерином формируется олеиновый пул ТГ: олеил-олеил-олеат (ООО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП). Гидролиз олеиновых ТГ при действии гормонзависимой липазы происходит с намного более высокой константой скорости реакции, а митохондрии окисляют олеиновую МЖК существенно более активно. Если мы выстроим ТГ в порядке повышения скорости их гидролиза при действии гормонзависимой липазы в плазме крови, получится последовательность:

ппп - ппо - опо - поп - ооп - ооо.

При определении индивидуальных ТГ, эта последовательность означает: чем более выражен «сдвиг влево», тем чаще формируется липоидоз гепатоцитов, ЭС, нарушение фолдинга протеинов и формирование неалкогольной жировой болезни печени. *In vivo* при этом реализуется потенциально мало эффективный вариант пальмитинового метаболизма ЖК и синтеза митохондриями АТФ. Чем более выражен сдвиг вправо, тем более совершенен потенциально высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК, выработка митохондриями АТФ и снабжении клеток энергией [1]. Можно полагать, что основой неалкогольной жировой болезни печени является ИР в паракринных сообществах инсулинозависимых гепатоцитов, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, гидролиз одноименных триглицеридов, формирование ЭС, фолдинга протеинов, биологической реакции воспаления и гибель гепатоцитов по типу апоптоза. Далее следует активация фиброза и формирование цирроза печени.

Факторами, которые могут инициировать ретенцию в гепатоцитах даже олеиновых ТГ может быть нарушение мутации и функциональной активности (фолдинга) микросомального белка переноса триглицеридов по канальцам ЭПС. Далее, вместе с апоВ-100 они в канальцах и цистернах ЭПС структурируют триглицериды в состав ЛП [39]. В ЭПС локально про-

исходит синтез пула спирта холестерина, который, вместе с фосфолипидами формирует на поверхности ЛП монослой полярных липидов. Вот синтез его-то и ингибируют гипополипидемические препараты - статины. Потенциальным фактором ретенции триглицеридов в ЛК может быть и белок перилиптин; он регулирует параметры монослойной мембраны, которая покрывает ЛК - функционально активные эндосомы в растительных и животных клетках. Вероятно, значение может иметь и активность стеарил-КоА-десатуразы-1; она превращает часть экзогенной С16:0 пальмитиновой НЖК пищи в С16:1 ω-7 пальмитолеиновую, а физиологичную МЖК [38], а также нарушения структуры специфичных шаперонов. Одновременно все это может быть и вторичными при нарушении функции ЭПС, формировании ЭС, при биологической реакции воспаления и гибели гепатоцитов по типу апоптоза [40].

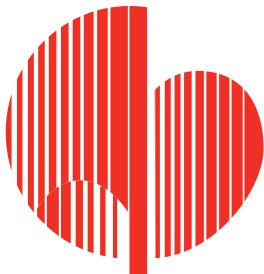
При переедании физиологичной во всех отношениях пищи, развивается состояние «липотоксичности». Выражается оно в избыточном накоплении физиологичных ЖК в форме даже олеиновых триглицеридов в клетках, которые для этого предназначены (жировые клетки и адипоциты), но и в тех, которые депо ЖК не являются: это гепатоциты, скелетные миоциты [41], кардиомиоциты, β-клетки поджелудочной железы [42], легкие и даже гипоталамус. Казалось бы, своя ноша не тянет; однако дополнительные ЛК цитозоля нарушают функцию ЭПС, синтез (фолдинг) протеинов и инициируют ЭС. В условиях гипертрофии висцеральных жировых клеток и гиперплазии подкожных адипоцитов, клетки усиливают синтез филогенетически поздних гуморальных медиаторов - лептина и адипонектина. Функционально это активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, попытка ограничить индукцию субстратом (переедание) на уровне организма путем подавления чувства голода.

Однако филогенетически более поздние варианты регуляции не могут изменить филогенетически раннюю биологическую реакцию трофологии; и переедание продолжается. Начинается нарушение метаболизма, казалось бы, с безобидного переедания, причем физиологичной по составу всех ингредиентов пищи; далее следует перегрузка жировых клеток и адипоцитов НЖК + МЖК в форме больших ЛК, развитие ЭС, нарушение синтеза белков формирование синдрома системного воспалительного ответа, симптома ИР и гибели клеток по типу апоптоза. Начали, казалось бы, с небольшого приятного допущения - побольше, повкуснее поесть, окончилось же - выраженными нарушениями метаболизма, биологической функцией воспаления и гибелью клеток по типу апоптоза.

Список литературы

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с.
2. Тито В.Н. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. ИНФРА-М. М. 2014. 335 с.
3. Watt M.J., Spriet L.L. Triacylglycerol lipases and metabolic control: implications for health and disease. *Am. J. Physiol. Metab.* 2010; 299: E162 – E168.
4. Lebedzinska M., Szabadkai G., Jones A.W. et al. Interactions between the endoplasmic reticulum, mitochondria, plasma membrane and other subcellular organelles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41(10): 1805 – 1816.
5. Сибирный А.А. Молекулярные механизмы биогенеза пероксисом у дрожжей. *Мол. биология.* 2012; 46(1): 14 – 30.
6. Imrie D., Sadler K.C. Stress management: How the unfolded protein response impacts fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2012; 57(5): 1147 – 1151.
7. Кипарисов С.В., Сергиев П.В., Богданов А.А., Донцова О.А. Конформационные изменения рибосомы в процессе элонгационного цикла. *Мол. Биология.* 2006; 40(5): 755 – 769.
8. Liu Y., Zhang C., Shen X. et al. Microorganism lipid droplets and biofuel development. *BMB Rep.* 2013; 46(12): 575 – 581.
9. Chapman K.D., Dyer J.M., Mullen R.T. Biogenesis and

- functions of lipid droplets in plants: Thematic Review Series: Lipid Droplet Synthesis and Metabolism: from Yeast to Man. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(2): 215 – 226.
10. Sztalryd C., Kimmel A.R. Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie*. 2014; 96: 96 – 101.
 11. Heid H., Rickelt S., Zimbelmann R. et al. Lipid droplets, perilipins and cytochromes--unravelling liaisons in epithelium-derived cells. *PLOS ONE*. 2013; 8(5): 63061 – 63081.
 12. Башаров М.А. Контроль сворачивание белков. *Биохимия*. 2000; 65(12): 1639 – 1644.
 13. Karaskov E., Scott C., Zhang L. et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology*. 2006; 147(7): 3398 – 3407.
 14. Osowski C.M., Urano F. A switch from life to death in endoplasmic reticulum stressed β -cells. *Diabetes. Obes. Metab.* 2010; 12: 58 – 65.
 15. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55(5): 43 – 48.
 16. Miller Y.I., Choi S.H., Fang L., Harkewicz R. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2009; 19(7): 227 – 232.
 17. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндокринологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2010; 5: 20 -
 18. Bogdanov M., Dowhan W. Lipid-assisted protein folding. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 36827 – 36830.
 19. Аксенова В.И., Былино О.В., Животовский Б.Д., Лаврик И.Н. Каспаза-2; что мы о ней знаем сегодня? *Мол. биология*. 2013; 47(2): 187 – 204.
 20. Скулачев В.П. Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? *Биохимия*. 2012; 77(7): 827 – 846.
 21. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления белков острой фазы и жирных кислот. Москва. Фонд «Клиника XXI века» 2003. 279с.
 22. Haversen L., Danielsson K.N., Fogelstrand L., Wiklund O. Induction of proinflammatory cytokines by long-chain saturated fatty acids in human macrophages. *Atherosclerosis*. 2009; 202(2): 382 – 393.
 23. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis. *Nat. Med.* 2010; 16(4): 396 – 399.
 24. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Vivanco F. et al. Biology of atherosclerotic plaques: what we are learning from proteomic analysis. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72: 18 – 29.
 25. Панков Ю.А. Гормоны – регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии. *Биохимия*. 1998; 63(12): 1600 – 1615.
 26. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid. Res.* 2007; 48: 1905 – 1914.
 27. Yao S., Yang N., Song G. et al. Minimally modified low-density lipoprotein induces macrophage endoplasmic reticulum stress via toll-like receptor 4. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1821(7): 954 – 963.
 28. Liu Z.W., Zhu H.T., Chen K.L. et al. Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12(1): 158 – 166.
 29. Gregor M.F., Yang L., Fabbrini E. et al. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes*. 2009; 58: 693 – 700.
 30. Iyer A., Fairlie D.P., Prins J.B. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6(2): 71 – 82.
 31. Chan J.Y., Biden T.J., Laybutt D.R. Cross-talk between the unfolded protein response and nuclear factor- κ B signalling pathways regulates cytokine-mediated beta cell death in MIN6 cells and isolated mouse islets. *Diabetologia*. 2012; 55(11): 2999 – 3009.
 32. Parmar V.M., Schroder M. Sensing endoplasmic reticulum stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 738: 153 – 168.
 33. Szabo C. Role of nitrosative stress in the pathogenesis of diabetic vascular dysfunction. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156(5): 713 - 727.
 34. Portha B., Chavey A., Movassat J. Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Exp. Diabet. Res.* 2011; 2011: 105076.
 35. Asselah T., Bieche I., Mansouri A. et al. In vivo hepatic endoplasmic reticulum stress in patients with chronic hepatitis C. *J. Pathol.* 2010; 221(3): 264 - 274.
 36. Cnop M., Foufelle F., Velloso L.A. et al. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med.* 2012; 18(1): 59-68.
 37. Lisa M., Netusilova K., Franek L. et al. Characterization of fatty acid and triacylglycerol composition in animal fats using silver-ion and non-aqueous reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry and gas chromatography/flame ionization detection. *J. Chromatogr. A*. 2011; 1218(42): 7499 – 7510.
 38. Peter A., Weigert C., Staiger H. et al. Individual stearyl-coa desaturase 1 expression modulates endoplasmic reticulum stress and inflammation in human myotubes and is associated with skeletal muscle lipid storage and insulin sensitivity in vivo. *Diabetes*. 2009; 58: 1757 – 1765.
 39. Caviglia J.M., Gayer C., Ota T. et al. Different fatty acids inhibit apoB100 secretion by different pathways: unique roles for ER stress, ceramide, and autophagy. *J. Lipid. Res.* 2011; 52: 1636 – 1651.
 40. Lenna S., Trojanowska M. The role of endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in fibrosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24(6): 663 – 668.
 41. Haugaard S.B., Mu H., Vaag A., Madsbad S. Intramyocellular triglyceride content in man, influence of sex, obesity and glycaemic control. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 57 – 64.
 42. Cunha D.A., Hekerman P., Ladriere L. et al. Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic beta-cells. *J. Cell. Sci.* 2008; 121: 2308 – 2318.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество
по артериальной гипертонии



II ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Приём тезисов до 1 ноября 2014 г.
на сайте www.gipertonik.ru

МОСКВА • 11 - 12 декабря 2014 г.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПЕЧЕНИ ПО ВОДОРОДУ В ОЦЕНКЕ ТЕРАПИИ СТЕАТОЗА И СТЕАТОГЕПАТИТА

С.К. Терновой, Д.Т. Абдурахманов, Г.А. Ширяев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

DIAGNOSTIC VALUE OF PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF LIVER IN THE EVALUATION OF TREATMENT OF STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS

S.K. Ternovoy, D.T. Abdurakhmanov, G.A. Shiryaev

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение диагностических возможностей протонной МР-спектроскопии печени для оценки результатов лечения жирового гепатоза и стеатогепатита.

Материалы и методы: были изучены спектры 85 пациентов (50 мужчин, 35 женщин), средний возраст которых составил 48 ± 11 лет., которые были разделены на три подгруппы: здоровые добровольцы (15 человек), пациенты со стеатогепатозом (37 человек) и стеатогепатитом, выявленным по данным клинических исследований (33 пациента). В группе пациентов исследования проводились до лечения и через шесть месяцев после лечения. Для каждого пациента проводился расчет процентной концентрации липидов в паренхиме печени с помощью МР-спектроскопии. Если значение превышало 6,5%, то наличие жировой инфильтрации печени считалось подтвержденным.

Результаты: по данным проведенных нами исследований в группе здоровых добровольцев концентрация жира в печени не превышала $3,2\% \pm 1,5\%$, что укладывается в рамки нормальных значений. В группе пациентов со стеатозом печени концентрация жира в печени в 16 случаях превышала 20%, в 14 - составила от 10 до 20%, в 7 случаях - менее 10%. После лечения у 18 пациентов (60%) выявлено снижение концентрации жира до нормальных значений, у 7 пациентов (23%) - снижение более чем в два раза. Снижение не было выявлено у 5 пациентов (17%).

В группе пациентов со стеатогепатитом концентрация липидов по результатам МР - спектроскопии варьировала от 10,5% до 60%, в среднем составляла $28,86 \pm 19\%$. При этом концентрация жира в 18 случаях превышала 20%, в 10 случаях отмечена в интервале 10-20%, в 3 случаях - менее 10%. При повторном проведении исследования у 29 пациентов концентрация жира в печени снизилась лишь у 8 пациентов и не достигла нормальных значений.

Заключение: протонная МР-спектроскопия является эффективной неинвазивной методикой диагностики и количественной оценки стеатоза печени, может быть рекомендована для применения в клинической практике как для верификации диагноза жировой болезни печени, так и для контроля эффективности ее лечения.

Ключевые слова: протонная магнитно-резонансная спектроскопия, стеатоз печени, стеатогепатит.

SUMMARY

Aim: studying the diagnostic capabilities of the proton MR-spectroscopy in the liver to verify the results of treatment of steatosis and steatohepatitis.

Subjects and methods: spectra were studied in 85 patients (50 men, 35 women), mean age was 48 ± 11 years. The studied group consisted of three sub-groups: healthy volunteers (15 men), patients with steatogepatosis (37 people), and steatohepatitis, identified by clinical examination (33 patients). There were two study points in groups of patients: before treatment and six months after treatment. For each patient was performed the calculation of lipid concentrations in the liver parenchyma using MR spectroscopy. If the value is greater than 6.5%, the presence of fatty liver was considered confirmed.

Results: according to our studies in a group of healthy volunteers the concentration of fat in the liver did not exceed $3,2\% \pm 1,5\%$. (normal range). In patients with hepatic steatosis in liver fat concentration in 16 cases exceeded 20% and accounted for 14 observations from 10 to 20%, in 7 cases - at least 10%. 18 patients (60%) showed a reduction in fat concentrations to normal values, 7 patients (23%) - a reduction of more than twice. Reduction was not detected in 5 patients (17%). In patients with steatohepatitis lipid concentration on the results of MR - spectroscopy ranged from 10.5% to 60% in average was $28,86 \pm 19\%$. When the concentration of fat in 18 cases exceeded 20%, 10 cases were in the range 10-20%, in 3 cases - at least 10%. In the second point of study in this group of 29 patients the concentration of fat in the liver decreased only in 8 patients and did not reach normal values.

Conclusion: proton MR-spectroscopy is an effective noninvasive technique for diagnosis and quantification of hepatic steatosis and can be recommended for use in clinical practice for verification of the diagnosis of fatty liver disease, for monitoring the effectiveness of its treatment.

Keywords: proton magnetic resonance spectroscopy, hepatic steatosis, steatohepatitis.

Терновой Сергей Константинович	д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела томографии Института клинической кардиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Абдурахманов Джамал Тинович	д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней клиники Нефрологии и Профессиональных заболеваний им. Тареева
Ответственный за связь с редакцией: Ширяев Григорий Андреевич	аспирант отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а, 8(495)414-63-97, e-mail: rd.shiryaev@gmail.com

Введение

Стеатоз печени рассматривается как важнейший фактор развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и значение исследований в этой области постоянно возрастает в связи с прогрессирующим распространением ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома во всех странах [1]. Хотя биопсия и остается золотым стандартом диагностики заболеваний печени, многие исследователи склоняются к возможности диагностики и динамического наблюдения начальных стадий НАЖБП (стеатоза печени и стеатогепатита) неинвазивным методом: протонной МР-спектроскопии по водороду [2]. В целом ряде исследований, при сравнении гистопатологических градаций содержания жира в печени с находками МР-спектроскопии по водороду (H-MRS), продемонстрирована хорошая репрезентативность результатов этих методов [3]. Предприняты первые попытки клинического использования МР спектроскопии печени для изучения медикаментозных воздействий [4].

Цель исследования

Изучение диагностических возможностей протонной МР-спектроскопии печени для оценки результатов лечения жирового гепатоза и стеатогепатита

Материал и методы

Протонная МР-спектроскопия печени выполнена у 70 пациентов (40 мужчин, 30 женщин), средний возраст составил 48 ± 11 лет. В исследование включено 15 здоровых добровольцев 15 человек (10 мужчин, 5 женщин), средний возраст составил 27 ± 5 лет. В первую изучаемую группу вошли пациенты со стеатогепатозом, у которых по данным ультразвукового исследования печени выявлена жировая инфильтрация без значительных изменений в биохимических анализах (37 человек). Во вторую группу были включены больные со стеатогепатитом (33 человека) с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в биохимическом анализе крови более чем в 2 раза на фоне жировой инфильтрации печени. В группе здоровых добровольцев было выполнено два исследования для оценки воспроизводимости метода. Пациенты были обследованы до лечения и через шесть месяцев терапии (рис.1).

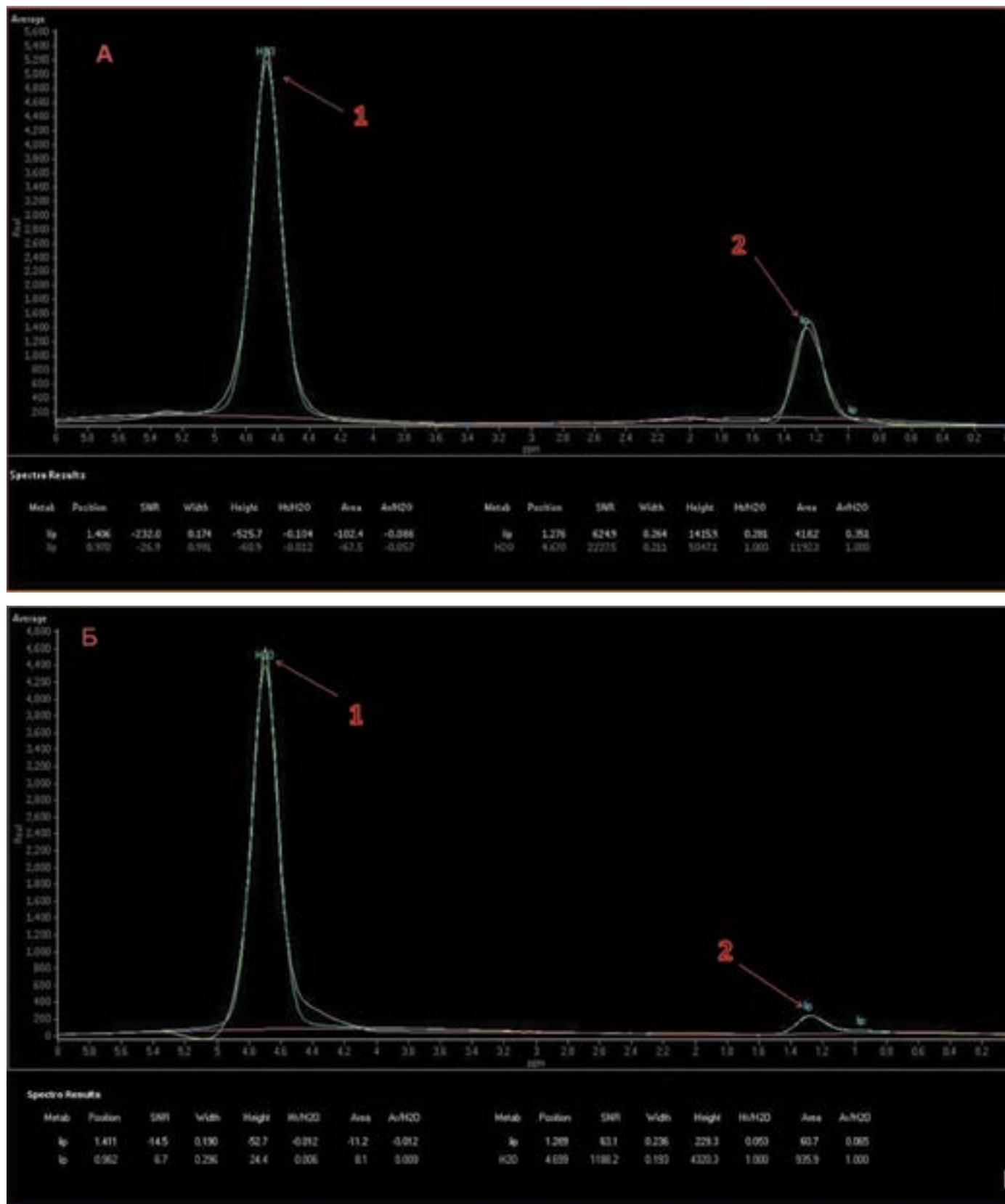
Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) наличие стеатоза печени по данным УЗИ с нормальной или повышенной активностью печеночных трансаминаз в сыворотке крови; 2) отсутствие других заболеваний печени вследствие: а) злоупотребления алкоголем (>10 г/день для женщин или >20 г/день для мужчин), б) вирусной инфекции. Критериями исключения: 1) наличие у пациентов ише-

мической болезни сердца или других атеросклеротических заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжелой печеночной и почечной недостаточности, злокачественных новообразований; 2) случаи выраженной гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина > 8 ммоль/л); 3) цирроз печени, алкогольный гепатит; 4) сахарный диабет 1 типа, а также 2 типа, требующий коррекции сахароснижающими препаратами; 5) вес тела выше 100 кг; 6) прием гиполипидемических препаратов, 7) противопоказания к МРТ. В период проведения исследования сопутствующая терапия у больных не менялась. В сомнительных случаях (у 14 пациентов) перед включением в исследование для дифференциальной диагностики была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) печени. При МСКТ определялась плотность паренхимы печени, у всех обследованных выявлено значение плотности 34 ± 7 HU (жировая инфильтрация), при нормальном значении плотности паренхимы 55-65 HU [5].

Пациенты со стеатогепатозом в течение 6 месяцев получали эслидин (метионин 100 мг, липоид ППА-400 – 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в сутки на фоне сбалансированной гипокалорийной диеты, направленной на снижение веса, и умеренной физической активности. Снижение веса в группе в среднем составляла 5-7%. В группе пациентов со стеатогепатитом больные в течение всего периода наблюдения получали урсосфальк и метформин в терапевтических дозах, соблюдали гиполипидемическую диету.

Исследование проводилось на МР-томографе Achieva (Philips, Голландия) с напряженностью магнитного поля 3Т, с использованием 32-канальной катушки Torso/Cardiac. Были получены стандартные T2-взвешенные изображения печени в трех перпендикулярных плоскостях (корональной, сагитальной и поперечной). По этим изображениям проводилась навигация спектроскопического вокселя (одновоксельная H1-спектроскопия, размер вокселя 20x20x20 мм) в пятом сегменте печени у всех пациентов, для стандартизации результатов, избегая крупные сосуды и протоки. Был использован протокол: TE (время эхо) – 50 мс, TR (время релаксации) – 2000мс, синхронизацией по дыханию с использованием триггера (количество повторений – 32). Исследование выполнялось с задержкой дыхания у части пациентов (10 человек). Однако, учитывая необходимость множественных задержек дыхания на один протокол, программа была перестроена на получение спектра с использованием методики синхронизации по дыханию. Проводилась программная корректировка спектров по эффекту T2*, во избежание воздействия на спектральную кривую тканевого железа. Обработка спектральных данных проводилась в стандартной программе фирмы Philips– SpekroView. Для каждого пациента выполнялся рас-

Рис. 1. Спектры пациентов со стеатогепатозом: /А/ до лечения, /Б/ после лечения. 1 - пик воды, 2 - пик липидов



чет процентной концентрации липидов по формуле $(S(Lip)/S(H_2O) \times 100)$. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0, с применением непараметрических критериев.

Результаты

В группе здоровых добровольцев концентрация липидов в печени по данным ¹H-спектроскопии составляла от 1,5% до 4,8%, в среднем $3,2 \pm 1,5\%$. При повторном проведении исследования в группе здоровых добровольцев, статистически значимых различий показателей концентрации жира выявлено не было. После оценки результатов была рассчитана внутриис-

следовательская воспроизводимость (ошибка измерения при исследовании тремя независимыми специалистами одного пациента), которая составляла $1,5\% \pm 0,8\%$.

В группе пациентов со стеатозом печени концентрация липидов по результатам МР-спектроскопии варьировала от 6,5% до 58%, в среднем составляла $24,17\% \pm 11,5\%$. Концентрация жира в 16 случаях превышала 20%, в 14 наблюдениях составила от 10 до 20%, в 7 случаях – менее 10%. У двух пациентов с высоким содержанием жира результаты исследования достоверно интерпретировать не удалось из-за выраженных артефактов на спектральной кривой, связанных с недостаточной однородностью поля (из-за избыточного развития подкожной жировой клетчатки). Пять пациентов со значениями содержания липидов в печени от 6,5% до 8% были исключены из исследования, так как при повторном ультразвуковом исследовании у этих пациентов с близкими к норме показателями липидов, диагноз жирового гепатоза не подтвердился.

Во второй точке исследования у 18 пациентов (60%) выявлено снижение концентрации жира до нормальных значений, у 7 пациентов (23%) – снижение более чем в два раза. Снижение не было выявлено у 5 пациентов (17%), при подробном опросе выяснено, что пациенты не соблюдали рекомендованной диеты и режима физической активности, снижение веса у них не произошло. В целом, между подгруппами разница содержания жира в печени до и после лечения была статистически достоверна (Рис. 2).

В группе пациентов со стеатогепатитом концентрация липидов по результатам МР-спектроскопии варьировала от 10,5% до 60%, в среднем составляла $28,86 \pm 19\%$. Концентрация жира в 18 случаях превышала 20%, в 10 случаях отмечена в интервале 10-20%, в 3 – менее 10%. В двух наблюдениях первичные данные достоверно интерпретировать не удалось, при проведении пункционной биопсии у этих больных выявлен выраженный фиброз. Два пациента исключены из исследования, так как значение концентрации липидов колебалось

в пределах нормы.

При повторном обследовании 29 пациентов на фоне липидоснижающей диеты и терапии снижения концентрации жира в печени до нормальных значений не наблюдалось, несмотря на то, что у 7 – отмечена нормализация биохимических показателей, и у 19 – значительное снижение АЛТ. У 8 пациентов произошло снижение липидов в печени менее 20% от исходного значения, и находилось в пределах стандартного отклонения (не являлось статистически достоверным). В 21 случае статистически достоверного снижения концентрации липидов в группе не отмечалось, колебание концентрации липидов проходило в пределах ошибки метода (рис. 3).

Обсуждение

НАЖБП характеризуется повышением содержания жира в печеночной ткани более 5-10% массы органа. При развитии нарушений функции, гистопатологических изменений с ферментной манифестацией жировой гепатоз прогрессирует в стеатогепатит с возможным исходом в фиброз и цирроз печени [6]. Заболеваемость в мире увеличивается, достигая в западных странах 20-30 % населения [7]. В Соединенных Штатах жировой гепатоз отмечен у двух третей среди 25% населения с ожирением и у 90% больных с ожирением 3 степени [3]. Установлено, что 2-3% населения страдают неалкогольным стеатогепатитом [8]. Примерно у 74%-90% пациентов, перенесших биопсию печени выявлено избыточное накопление жира [9]. Болезнь широко распространена (88,7%) у тучных пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу ожирения [10].

Общепризнанными методами диагностики НАЖБП являются радиологические исследования: ультразвук, компьютерная томография и магнитно резонансное обследование. Лабораторная диагностика не позволяет достоверно отобразить нарушения липидного обмена печени, так у 69% пациентов с жировым гепатозом наиболее чувствительный лабораторный

Рис.2. Содержание жира в печени у здоровых добровольцев и динамика изменения концентрации липидов при лечении стеатогепатоза

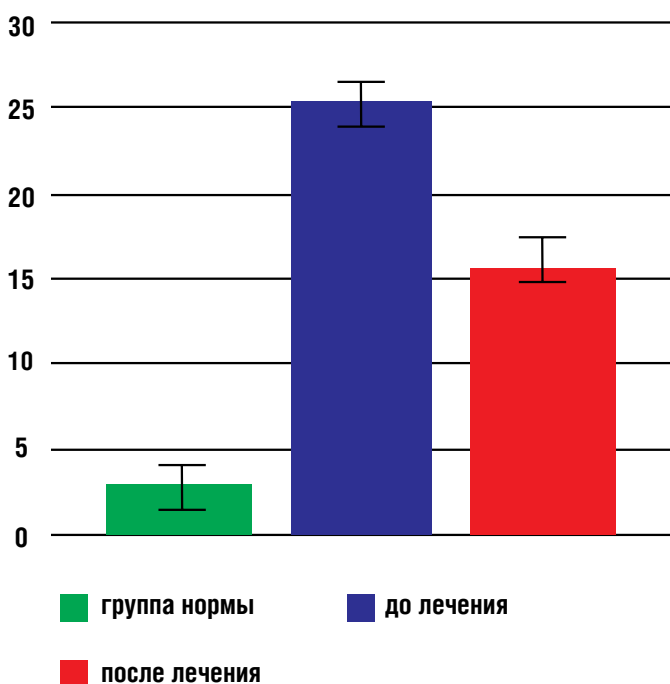
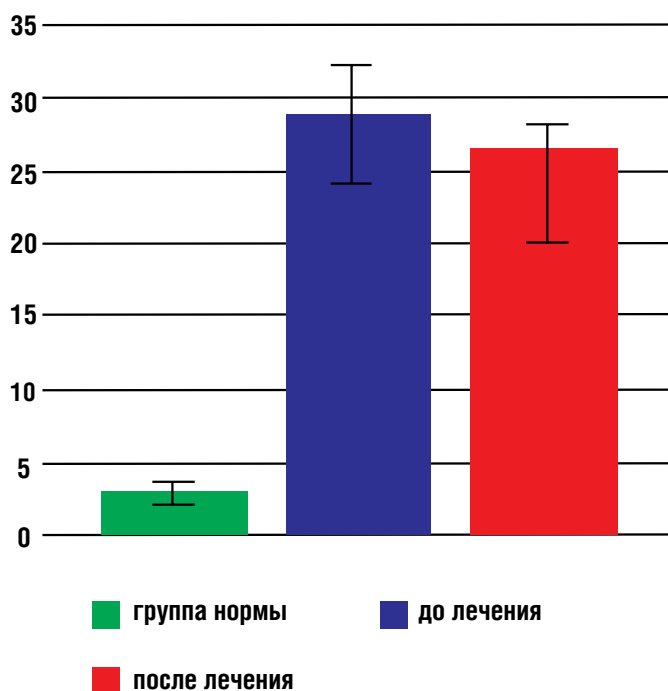


Рис.3. Динамика изменения концентрации липидов при лечении стеатогепатита



тест – АЛТ оставался в рамках нормальных значений [11].

Ультразвуковые исследования также имеют свои ограничения: операторозависимость, существенное снижение чувствительности при ожирении и умеренном стеатозе, недостоверность количественных характеристик [12]. При компьютерной томографии чаще всего используются сравнительные методики, которые при удовлетворительном диагностическом потенциале недостаточно информативны в количественном отношении.

Различные методики МРТ позволяют визуализировать и количественно оценить содержание жира в печеночной ткани, однако целый ряд технических, биологических и патофизиологических факторов значимо влияют на точность измерений [4]. Большинство исследователей признают наиболее перспективным МР–спектроскопию печени, в частности протонную спектроскопию по водороду для оценки НФЖБП [2].

В нашем исследовании впервые оценены методом МР–спектроскопии результаты традиционных в нашей стране методов лечения НАЖБП в динамике. В большинстве зарубежных публикаций обсуждаются и комментируются результаты скрининговых исследований, без акцента на оценку эффективности лечения. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости H-MRS для динамического наблюдения пациентов со стеатозом печени, что подтверждает предположения большинства исследователей о перспективности метода. При оценке динамики липидного спектра печени у больных со стеатогепатитом отмечены существенные ограничения возможностей метода, так как в условиях воспаления и прогрессирующего фиброза содержание жира в печени в большей степени подвержено индивидуальным особенностям процесса и далеко не всегда отражают

динамику патологических изменений. В настоящее время разработаны целые системы многофакторного анализа клиники стеатогепатита, которые, несмотря на сложность, не позволяют выработать общепринятых рекомендаций [14].

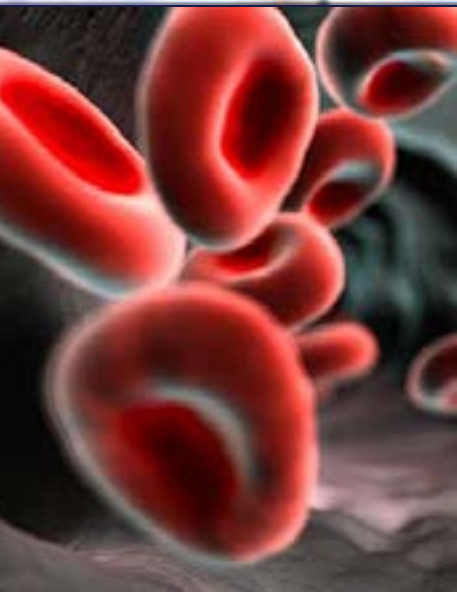
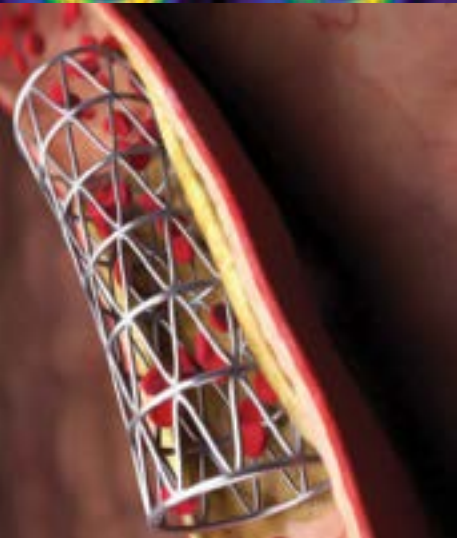
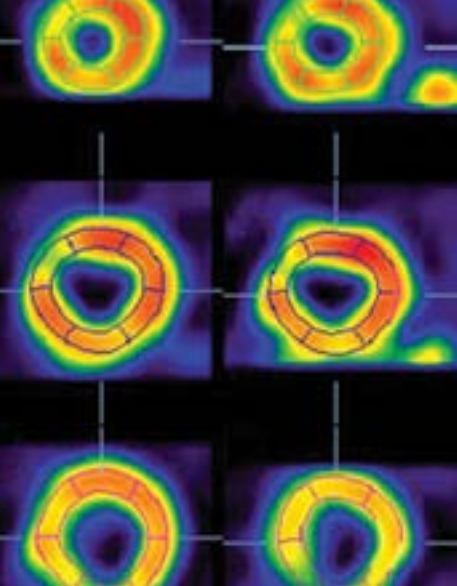
По нашим данным количественная оценка содержания липидов в печени методом МР–спектроскопии позволяет оценить эффективность гипокалорийной диеты, направленной на снижение веса, умеренных физических нагрузок и терапии препаратами ненасыщенных жирных кислот у пациентов со стеатозом печени (через 6 месяцев у 57% нормализация показателей, у 28% - отмечалось снижение показателей липидов более чем в 2 раза). При МР–спектроскопии по водороду печени у пациентов со стеатогепатитом достоверной тенденции к нормализации липидного спектра на фоне лечения урсосфальком и метформинном в целом не получено, поэтому метод может быть признан вспомогательным при индивидуальной оценке течения болезни на фоне референтных характеристик степени фиброза и активности процесса. Использование H1–спектроскопии печени для оценки эффективности терапии жирового гепатоза представляется нам необходимым как для повседневной клинической практики, так и для клинических исследований новых препаратов, направленных на лечение этой патологии.

Заключение

В нашем исследовании регистрировались достоверные различия показаний МР–спектроскопии у здоровых лиц и пациентов, что было подтверждено во всех наблюдениях. Таким образом, протонная МР–спектроскопия является эффективной неинвазивной методикой диагностики и количественной оценки стеатоза печени.

Список литературы

1. Буторова Л.И «Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения». Москва 2012.
2. Lee SS, Park SH, Kim HJ. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol.*2010;52:579–585
3. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.*2008;28:339–350.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005–2023.
5. Boll DT, Merkle EM. Diffuse liver disease: strategies for hepatic CT and MR imaging. *Radiographics.* 2009;29:1591–614.
6. Tarantino G, Colao A, Capone D, et al. Circulating levels of cytochrome C, gamma-glutamyl transferase, triglycerides and unconjugated bilirubin in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25:47–56.
7. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab.*2005;49:289–295.
8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
9. De Ridder RJ, Schoon EJ, Smulders JF, van Hout GC et al. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients and the effect of bariatric surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 2:195–201.
10. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1 :CD007340.
11. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34:729–749.
12. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.*2004;14:635–637.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt E. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1592–609
14. Sumida Y., Nakaima F., Itoh Y. *World J Gastroenterol.*, 2014; V20, N 2, P 475–485.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

"Вопросы неотложной кардиологии 2014"

VII Всероссийский форум

Приём тезисов до 1 октября 2014 г.
на сайте www.cardioweb.ru

26 – 27 ноября 2014 г.
г. Москва

О ГИПЕРТОНИИ, РОССИЙСКОЙ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВАХ

Интервью с д.м.н., проф., член-корр. РАН, главным внештатным кардиологом
Министерства Здравоохранения РФ, директором Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ И.Е. Чазовой



Уважаемая Ирина Евгеньевна, добрый день! Один из поводов нашей беседы — глобальность проблемы артериальной гипертонии как в мире так и в России. В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания упорно лидируют среди причин смертности населения: по данным Росстата, в 2012 году инфаркт унёс жизнь 67 414 россиян, от инсульта умерли 37 974. Одна из причин столь удручающей статистики — высокая распространённость артериальной гипертонии и ее плохой контроль. Есть ли сейчас положительные сдвиги в решении этой проблемы?

И.Е. Чазова: к сожалению, в России мы отстаём по эффективности лечения больных с артериальной гипертонией, да и распространение этой болезни значительно больше, чем за рубежом. Пока мы наблюдаем грустную тенденцию к увеличению распространённости артериальной гипертонии, что зачастую можно объяснить неправильным образом жизни пациентов, употреблением продуктов питания с высоким содержанием жиров, поваренной соли, гиподинамией, большим количеством стрессов.

То есть говорить о положительной динамике пока не приходится и это до сих пор проблема?

И.Е. Чазова: не совсем так. Мы научились лучше лечить, в последнее время возросла информированность пациентов о наличии у них артериальной гипертонии, увеличилось количество больных, у которых проводится лечение. Но, к сожалению, эффективность проводимой терапии остаётся ещё достаточно низкой и, по данным Российского регистра по артериальной гипертонии, в последнее время составляет только 19%. В то время как, например, в Соединённых Штатах Америки этот показатель равен 60%.

Как вы оцениваете распространённость артериальной гипертонии в популяции? Этот показатель растёт, снижается? Управляема ли ситуация?

И.Е. Чазова: боюсь, что ситуация неуправляема, потому что артериальную гипертонию относят к наиболее значимым социальным заболеваниям, а это подразумевает под собой влияние на распространённость болезни многих факторов окружающей среды. Особенно драматичным положение дел не назовёшь, но всё-таки есть тенденция к росту заболеваемости. И если раньше женщинам и мужчинам в нашей стране диагноз «артериальная гипертония» устанавливали одинаково часто, то сейчас преобладают мужчины с этим заболеванием, не берегут себя.

Каковы современные подходы к лечению этого заболевания, на что ориентироваться врачу?

И.Е. Чазова: в качестве основного направления действий врача я бы выделила стратификацию риска у больных с артериальной гипертонией, что предполагает определение уровня артериального давления (АД), наличие других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней (мозг, сердце, сосуды, почки), а также сахарного диабета, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В соответствии с таким подходом различают больных с высоким, очень высоким, средним и низким риском. Именно на основании определения риска и выбирают оптимальную тактику ведения этой категории пациентов.

Не последнюю роль в распространении и внедрении самых передовых знаний в области профилактики и лечения артериальной гипертонии играет Российское медицинское общество по артериальной гипертонии под вашим председательством. Расскажите об этом подробнее.

И.Е. Чазова: это общество было организовано около десяти лет назад с основной и весьма важной целью — объединить усилия кардиологов, терапевтов и врачей других медицинских специальностей для изучения проблемы и популяризации подходов к лечению больных артериальной гипертензией. Основная роль нашего общества — это просвещение. С этой целью мы проводим школы, ежегодные конференции, издаём журнал, который называется «Системные гипертензии». Там мы публикуем рекомендации и статьи, связанные с диагностикой и лечением больных артериальной гипертензией. Но в последнее время возникло понимание, что просвещать только врачей — недостаточно. Поэтому в течение трёх лет общество совместно с Комитетом по охране здоровья населения Государственной Думы Российской Федерации организует акции «Ваше здоровье — будущее России», что предполагает не только лекции для врачей, но и пресс-конференции для региональных журналистов, скрининг населения, включающий бесплатное определение уровня артериального давления, холестерина и глюкозы в крови. Этот проект охватывает не только столицу, но и российские регионы; в год мы посещаем примерно шесть городов. Важно и то, что в процесс популяризации знаний об артериальной гипертензии включаются средства массовой информации, публикуя пресс-релизы, отчёты, новости, интервью, в которых в наглядной, простой, понятной для всего населения форме доносят основные принципы правильного образа жизни и подхода к терапии.

Россия — далеко не единственная страна, столкнувшаяся с масштабностью проблемы артериальной гипертензии. Что для решения этой проблемы используют в мировой медицинской практике? Какие трудности ждут Россию на этом пути?

И.Е. Чазова: далеко не последнюю роль в лечении больных с артериальной гипертензией играют немедикаментозные методы: отказ от курения, уменьшение потребления соли, соблюдение диеты, снижение массы тела, регулярные физические нагрузки — всё это реально помогает снизить АД и уменьшить число принимаемых лекарств. Но, конечно, лекарственная терапия служит основой лечения этой категории пациентов. И в этом контексте нельзя не упомянуть о комбинированной терапии как основополагающем направлении в лечении больных артериальной гипертензией. Наши зарубежные коллеги уже достигли больших успехов, в частности, в США контроль над заболеваемостью лучше, но это результат не только работы медиков, а скорее большой просветительской работы нескольких государственных институтов, в том числе создание условий, когда пациенту не только возможно, но и выгодно использовать немедикаментозные методы и вести здоровый образ жизни.

Если же говорить о лекарственной терапии, то, к сожалению, в России нет системы, которая бы финансово помогала пациентам, не имеющим тяжёлых сопутствующих заболеваний, приобретать лекарственные препараты, не субсидируется амбулаторное лечение больных. Именно поэтому вся материальная тяжесть приобретения лекарственных средств ложится на плечи наших пациентов. И здесь на первый план выходит, конечно, стоимость препаратов. По сути, в нашей стране наиболее значимый вопрос — финансовая доступность медикаментозной терапии. Я думаю, что в этом, к сожалению, одна из проблем нынешнего состояния дел с эффективностью лечения больных с артериальной гипертензией. Если у нас будет

больше качественных и доступных антигипертензивных препаратов, то мы сможем справиться с этой задачей и, может быть, в будущем достичь тех показателей, которые уже есть, например, в США.

Всё более очевидна тенденция к применению комбинированной терапии АГ. Не станет ли такой подход дополнительным финансовым бременем для социально проблемных слоёв населения? Как объединить доступность лечения и эффективность?

И.Е. Чазова: история комбинированной терапии развивается по спирали. Ещё свежа в памяти общенародная популярность комбинированного препарата «Адельфан» (его до сих пор продают в аптеках, любят многие пациенты) — это тройная фиксированная комбинация далеко не лучших препаратов, которая уже практически не входит ни в какие национальные рекомендации или списки рекомендованных препаратов. Это действительно было достижением в 60-х годах, но потом, с созданием других комбинированных препаратов, в состав которых входили большие дозы мочегонных и β -блокаторов, идея комбинированной терапии была дискредитирована, потому что на фоне такой терапии очень часто наблюдали побочные эффекты. В этот период назначение нескольких препаратов для снижения АД уже считали полипрагмазией, не приветствовали, призывая назначать только один препарат. К счастью, этот период прошёл, и теперь мы понимаем, что без раннего начала комбинированной терапии больных, особенно высокого и очень высокого риска, невозможно достичь целевых уровней АД и получить необходимый результат — снижение числа сердечно-сосудистых заболеваний, показателей смертности населения от этих заболеваний.

Поэтому сейчас комбинированная терапия выходит на первый план в лечении больных с артериальной гипертензией, и, соответственно, на повестку дня встаёт более широкое применение фиксированных комбинаций. Это более удобная лекарственная форма, когда в одну таблетку включены два действующих лекарственных вещества, подобранных специально на основании клинических исследований. Как правило, фиксированные комбинации принимают один раз в день, а это значит приверженность к антигипертензивной терапии значительно повышается, что имеет очень важное значение. Не стоит забывать финансовую составляющую лечения, ведь стоимость фиксированной комбинации меньше, чем отдельно купленных её компонентов.

Кстати, у фиксированной комбинации антигипертензивных средств есть ещё одно немаловажное преимущество перед свободной: крупные исследования наших зарубежных коллег показали, что приверженность и контроль АД на фиксированных комбинациях лучше, чем на аналогичных свободных комбинациях препаратов. В последнее время всё популярнее становятся фиксированные комбинации, включающие ингибитор АПФ и блокатор медленных кальциевых каналов. Например, препарат «Экватор», состоящий из лизиноприла (наиболее популярного ингибитора АПФ в США) и амлодипина (самый часто используемый антагонист кальция). Очень хорошие результаты по использованию этой фиксированной комбинации были получены в российском национальном исследовании, которое назвали аналогично — «Экватор»: было показано, что раннее начало терапии с данной фиксированной формы позволило лучше контролировать уровень АД и

сохранить функции почек (было зафиксировано достоверное снижение микроальбуминурии у пациентов). Ну и, кроме того, цена препарата вполне доступная, что расширяет круг пациентов, имеющих возможность приобрести данный препарат.

Не секрет, что лечение артериальной гипертонии требует и от врача, и от пациента кропотливого труда, терпения и даже упорства. Насколько в нашей стране сегодня врачи потенциально могут добиваться целевых уровней АД у пациентов?

И.Е. Чазова: этот вопрос несколько провокационный, очень грустный и выходящий за рамки только лишь российской действительности. Дело в том, что, к сожалению, выполнение национальных и международных рекомендаций — это очень большая проблема и в России, и за рубежом. К сожалению, врачи не всегда следуют рекомендациям в отношении целевых уровней АД, опасаясь излишне снизить давление у пациента, справедливо полагая, что чрезмерно низкие показатели тоже служат фактором риска сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, очень сложно бывает преодолеть трудности в подборе лекарственной терапии, особенно если начинать с одного препарата. Почему мы в последнее время отходим от монотерапии? Когда назначаем один препарат, и он оказывается неэффективным, здесь есть несколько путей: либо менять его на другое лекарственное средство, либо увеличивать дозу исходного препарата, который вы назначили сначала, либо добавлять к исходной дозе первого препарата небольшую дозу второго лекарственного средства.

Пожалуй, сам факт большего выбора препаратов тоже нельзя назвать положительным моментом. Зачастую врачи терпяся: сначала меняют один препарат на другой, не дожидаясь эффекта; затем пытаются увеличивать дозу исходного препарата; потом добавляют то одно, то другое лекарственное средство. Это требует дополнительного времени пациентов и нередко настраивает их против того доктора, который «мечется» и не знает, каким путём лучше помочь. В этом плане более раннее применение комбинированной терапии и, конечно, фиксированной комбинации может помочь и в установлении доверительных отношений с пациентом, и в сокращении времени достижения целевого уровня артериального давления.

Презентация Национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии стала одним из ключевых событий прошедшего в Москве на X конгрессе по АГ. Чем ещё ознаменовалось это событие?

И.Е. Чазова: конгресс — это не только возможность озвучить профессиональному сообществу рекомендации по артериальной гипертонии, но и подведение итогов лечения больных с этим заболеванием, в том числе пожилых лиц, беременных, женщин в перименопаузе, подростков. На прошедшем мероприятии мы обсуждали вопрос о влиянии климата на артериальное давление, инновационные технологии терапии больных с тяжелыми формами рефрактерной артериальной гипертонии, в частности с помощью денервации почечных артерий. Отрадно, что каждый год специалисты этого профиля могут встретиться, обменяться своими впечатлениями, показать результаты собственных исследований. Наверное, это и помогает достичь поставленной цели. Хотя, конечно, хочется большей динамики в улучшении показателей излеченности больных артериальной гипертонией в нашей стране.

Говоря об успехах в лечении, достижениях фармакологической отрасли, эффектах схем и лекарств, нередко за кадром оставляют роль врача. И тем приятнее факт учреждения премии для лучших кардиологов. Расскажите, пожалуйста, об этом.

И.Е. Чазова: это действительно совершенно особое событие в рамках нашего мероприятия, когда мы отмечали тех коллег, которые сделали очень много для популяризации и продвижения изучения артериальной гипертонии в России. Это академик Анатолий Иванович Мартынов, очень известный клиницист и учёный, под руководством которого было защищено много докторских и кандидатских диссертаций на тему артериальной гипертонии. Анатолий Иванович уже много лет занимается проблемами гипертонии у пожилых, изучает вопросы изолированной систолической гипертонии и ряд других аспектов этого направления медицины. Я уверена, что эта награда абсолютно заслуженна, и, пользуясь случаем, поздравляю Анатолия Ивановича.

Второй лауреат — Ольга Дмитриевна Остроумова, которая получила премию за лучший образовательный проект — создание системы школ по кардионеврологии. Этот проект выполняет очень важную задачу, помогая найти консенсус между кардиологами и неврологами для оптимального лечения больного с артериальной гипертонией. В начале интервью мы упомянули об инсультах: и действительно, Россия занимает одно из первых мест по распространённости и смертности от этих заболеваний. Конечно, работа по просвещению врачей, популяризации рациональных путей антигипертензивной терапии неоценима.

И, конечно, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Несмотря на свой почтенный возраст, Университет остаётся одним из передовых лечебных и образовательных учреждений в нашей стране. Из его стен вышло много профессоров, академиков, известных людей, талантливых врачей, чей вклад в диагностику и лечение больных с артериальной гипертонией трудно переоценить. В Университете создана мощная база для лечебной и научной работы, в том числе направленной на борьбу с гипертонией. Поздравляю весь коллектив этого славного учебного учреждения, в котором имела честь много-много лет назад получить путёвку в жизнь. И хочу поблагодарить, конечно, организатора премии — компанию «Гедеон Рихтер» — за поддержку нашей инициативы, за ту скромность и интеллигентность, с которой была выполнена подготовительная работа. Конечно, мы бы очень хотели продолжить традицию награждения, ведь это не просто признание заслуг, но и стимул не останавливаться на достигнутом.

Интервью провела Катаева Ольга, журналист Медиабюро StatusPraesens

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Lázár
Lázár Gyógyszergyár
Lázár Gyógyszergyár
Lázár Gyógyszergyár



08/2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)
Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина бензилат + рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Способ применения и дозы. По 1 капсуле 1 раз/сут. Противопоказания. Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация, детский возраст. С осторожностью применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. Побочные эффекты. Отеки лодыжек и стоп, головокружение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головноекружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер, ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-29-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

СЕНТЯБРЬ

EACVI Transthoracic Echocardiography Certification Exam	03.09.2014 – 03.09.2014	Barcelona, Spain	http://www.escardio.org/communities/EACVI/accreditation/echocardiography/TTE/Pages/welcome.aspx?hit=wca
III National Congress of Cardiac Surgery	07.09.2014 – 08.09.2014	Astana	http://www.escardio.org/_controltemplates/EscWebSite/Paste%20your%20URL%20here
Arrhythmias in the Real World	04.09.2014-06.09.2014	HeartHouse, Washington, DC	http://www.scardio.ru/events/arrhythmias_in_the_real_word/
2014 ESH Hypertension Summer School	20.09.2014-26.09.2014	Varna, Bulgaria	http://www.eshonline.org/Meetings/SummerSchool.aspx
Российский национальный конгресс кардиологов 2014	23.09.2014-26.09.2014	Казань, р. Татарстан	http://www.scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2014/
PCR London Valves 2014	28.09.2014-30.09.2014	London, UnitedKingdom	http://www.escardio.org/communities/EAPCI/congress-meetings/Pages/pcr-london-valves.aspx?hit=wca

ОКТАБРЬ

Школа-семинар «Артериальная гипертензия и цереброваскулярные осложнения»	27.10.2014	Сочи, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-24-oct-2014
Heart Rhythm Congress (HRC)	05.10.2014-10.10.2014	Birmingham, UnitedKingdom	http://www.heartrhythmcongress.com/

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

ОКТАБРЬ

Acute Cardiovascular Care 2014	18.10.2014-20.10.2014	Geneva, Switzerland	http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2014/Pages/welcome.aspx?hit=wca
World Stroke Congress 2014	22.10.2014-25.10.2014	Istanbul, Turkey	http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx

НОЯБРЬ

IX Национальный Съезд Терапевтов	12.11.2014-14.11.2014	Москва, Россия	http://www.nc-i.ru/
VII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2014»	26.11.2014-27.11.2014	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/
American Heart Association Scientific Sessions (AHA 2014)	15.11.2014-19.11.2014	Chicago, US	www.my.americanheart.org

ДЕКАБРЬ

II Всероссийский Конгресс по Легочной Гипертензии	11.12.2014-12.12.2014	Москва, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2014
2nd World Congress of Clinical Lipidology	05.12.2014-07.12.2014	Vienna, Austria	http://www.clinical-lipidology.com./

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Кардиологический Вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет - чёрный, размер шрифта -14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Титульный лист

(все на русском и английском языках)
должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью (на английском только фамилия и инициалы), место работы, ученое звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией и его полный почтовый адрес);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Резюме

(на русском и английском языках)
должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте

статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала приводятся сокращенное название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

Примеры оформления пристатейной литературы:

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.

Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Статья в журнале

1. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р. и др. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2014. № 4. С. 25-30.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456-460.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается.

**Статьи следует присылать по адресу:
121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15а,
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
vestnik@cardioweb.ru**



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



XI ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной гипертонии

**18-20 марта 2015 года
г. Кемерово**

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДО 15 ЯНВАРЯ 2015 Г.
WWW.GIPERTONIK.RU**

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 1. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-891. 3. Novel OAC registry Dresden presented ASH2012 <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html> Beyer-Westendorf, – Updated results of the prospective NOAC registry.

L.RU.GM.06.2014.0419



Science For A Better Life



Подумайте о Вашем пациенте с фибрилляцией предсердий

Высокая приверженность к назначенной терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое усовершенствование методов лечения¹

Одна таблетка Ксарелто® один раз в день :

- ◆ 24-часовая высокоэффективная защита от инсульта и системной тромбоэмболии²
- ◆ низкий риск внутримозговых и фатальных кровотечений в сравнении с варфарином²
- ◆ высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему³

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru

 **Ксарелто®**
РИВАРОКСАБАН