

# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

Том 6, № 3 (18), 2018

**Председатель редакционного совета**

**Е.В. Шляхто**

**Главный редактор**

**Д.В. Дупляков**

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (18), 2018

## Главный редактор (Editor-in-Chief)

**Дупляков Дмитрий Викторович**, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

## Редакторы по направлениям (Associate Editors)

### *Артериальная гипертензия*

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)  
Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

### *Фундаментальная кардиология*

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск)

### *Интервенционная кардиология*

Абугуев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово)

### *Кардиоонкология*

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва)

### *Кардионефрология*

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)  
Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск)

### *Кардионеврология*

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

### *Проблемы гемостаза*

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)  
Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

### *Генетика в кардиологии*

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва)  
Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)

### *Неотложная кардиология*

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

### *Клинические случаи*

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва)  
Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

### *Клинические задачи*

Виллевальде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

### *Клинические исследования*

Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

### *Электрофизиология и аритмии*

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

## Председатель редакционного совета (Editorial Council President)

**Шляхто Евгений Владимирович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

## Заместитель главного редактора (Deputy Editor)

**Котовская Юлия Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград)

### *Медицинские изображения*

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

### *Эхокардиография*

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

### *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний*

Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва)  
Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург)

### *Клиническая кардиология*

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара)  
Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово)  
Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)  
Олейников Валентин Элиевич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

### *Ишемическая болезнь сердца*

Галевич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань)  
Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

### *Коморбидность*

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)  
Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург)

### *Сердечная недостаточность*

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)  
Перелеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

### *Сердечно-сосудистая хирургия*

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград)  
Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара)

### *Женщины и сердечно-сосудистые заболевания*

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

### *Профилактическая кардиология*

Ахмеджанов Набир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва)

### *Метаболизм*

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул)

### *Сестринское дело в кардиологии*

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград)

### **Атеросклероз**

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва)  
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва)

### **Некоронарогенные заболевания**

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва)  
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

### **Тромбозмболия легочной артерии**

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва)

### **Синкопальные состояния**

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва)  
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти)

### **Качество медицинской помощи в кардиологии**

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва)  
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов)  
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов)

## **Редакционный совет (Editorial Board)**

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово)  
Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)  
Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар)  
Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь)

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)  
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара)  
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)  
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань)  
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Недошивин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)  
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)  
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)  
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань)  
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону)  
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)  
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)  
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск)  
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань)  
Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

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

### **Издатель**

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12  
Телефон: (495) 921-39-07, [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

Все права защищены.

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018.

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

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Исаева Анна, [isaeva@geotar.ru](mailto:isaeva@geotar.ru)

Подписано в печать 20.08.2018

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 14,5.

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга».

117105, г. Москва, Варшавское ш., д. 28 А.

Заказ № 154

# СОДЕРЖАНИЕ

## 5 ОТ РЕДАКЦИИ

## 6 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

### АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

13 Саламиния Ш., Саехмири Ф., Анга П., Саехмири К., Мотедаген М.  
**Оценка эффекта препаратов магния при нарушении ритма сердца у пациентов после острого коронарного синдрома: систематический обзор и метаанализ**

24 Павлова Т.В.  
**Спиронолактон в терапии резистентной артериальной гипертензии**

31 Журавлева М.В., Кокушкин К.А., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Кукушкин Г.В., Лазарева Н.Б.  
**Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как?**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

41 Губарева Е.Ю., Крюков Н.Н., Губарева И.В., Желтякова О.В., Мартыненко И.Д.

**Роль катестатина в формировании суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью**

51 Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.  
**Эхокардиографические возможности оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности**

59 Космачева Е.Д., Татаринцева З.Г., Порханов В.А.  
**Результаты реваскуляризации миокарда при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике, по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю**

65 Ермасова С.А., Шварц Ю.Г.  
**Вариабельность артериального давления и эпизоды гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией**

74 Лебедев П.А., Вербовой А.Ф., Матеев К.А., Александров М.Ю., Паранина Е.В.  
**Парадокс ожирения и постинфарктное ремоделирование у пациентов с Q-инфарктом миокарда**

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

83 Литовка К.В., Намитокон А.М., Хуако Г.А., Солодилова О.Ю., Выскубова Е.В., Барбухатти К.О., Космачева Е.Д.  
**Клинический случай инфекционного эндокардита в послеродовом периоде у многорожавшей женщины**

88 Шутков А.М., Ефремова Е.В., Денисов О.Н.  
**Пациент с гиперкалиемией: сложность коррекции и индивидуальный подход с учетом возраста и сопутствующей патологии**

92 Шишкова А.В., Адонина Е.В., Дупляков Д.В., Суслина Е.А., Ксенофонтова Л.В.  
**Течение и исход дилатационной кардиомиопатии**

### ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МОДУЛИ

97 Гаранин А.А., Дьячков В.А., Березин И.И., Зуева И.С.  
**Основные наследственные именные синдромы в кардиологии**

## 110 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

## 113 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

# CONTENT

## 5 EDITORIAL

## 6 NEWS OF CARDIOLOGY

### REVIEWS

13 Salaminia S., Sayehmiri F., Angha P., Sayehmiri K., Motedayen M.  
**Evaluating the effect of magnesium supplementation and cardiac arrhythmias after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis**

24 Pavlova T.V.  
**Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension**

31 Zhuravleva M.V., Kokushkin K.A., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., Kukushkin G.V., Lazareva N.B.  
**PCSK9 inhibitors in real clinical practice: whom, when and how?**

### ORIGINAL RESEARCHES

41 Gubareva E.Yu., Kryukov N.N., Gubareva I.V., Zheltyakova O.V., Martynenko I.D.

**The catestatin role in the formation of arterial pressure circadian profile in patients with essential hypertension**

51 Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F., Kobalava Zh.D.  
**Echocardiographic capabilities for the assessment of right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling in patients with chronic heart failure**

59 Kosmacheva E.D., Tatarintseva Z.G., Porkhanov V.A.  
**Results of myocardial revascularization in atrial fibrillation in combination with acute coronary syndrome in real clinical practice according to the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory**

65 Ermasova S.A., Shvarts Yu.G.  
**Blood pressure variability and hypotension episodes in patient with arterial hypertension**

74 Lebedev P.A., Verbovoy A.F., Mateesky K.A., Aleksandrov M.Yu., Paranina E.V.  
**The paradox of obesity and postinfarction remodeling in patients with the Q-wave myocardial infarction**

### CLINICAL CASES

83 Litovka K.V., Namitokov A.M., Khuako G.A., Solodilova O.Yu., Vyskubova E.V., Barbukhatti K.O., Kosmacheva E.D.  
**Clinical case of infective endocarditis in the postpartum period in the pluripara woman**

88 Shutov A.M., Efremova E.V., Denisov O.N.  
**Patient with hyperkalemia: the complexity of correction and individual approach based on age and comorbidity**

92 Shishkova A.V., Adonina E.V., Duplyakov D.V., Suslina E.A., Ksenofontova L.V.  
**Course and outcome of dilated cardiomyopathy**

### EDUCATIONAL MODULE

97 Garanin A.A., D'yachkov V.A., Berezin I.I., Zueva I.S.  
**Nominal main hereditary syndromes in cardiology**

## 110 ANNOUNCEMENTS

## 113 INFORMATION FOR AUTHORS

## Уважаемые врачи-кардиологи!

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

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать вас на страницах нового номера и представить вашему вниманию свежую подборку аналитических обзоров, оригинальных исследований, клинических случаев и образовательный модуль, посвященный 8 основным именованным наследственным клиническим синдромам.

В разделе «Аналитические обзоры» дан подробный разбор, основанный на данных последних исследований, следующих вопросов: возможность безопасного и эффективного использования магния сульфата для снижения частоты развития нарушений ритма сердца после реваскуляризации миокарда; эхокардиографические методы оценки функции правого желудочка при хронической сердечной недостаточности; основные виды variability артериального давления, методы их оценки, прогностическое значение; многообещающая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии; назначение ингибиторов PCSK9 пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Раздел «Оригинальные исследования» освещает роль катестатина в формировании суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, результаты реваскуляризации миокарда при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике, влияние ожирения, избыточной массы тела, уровня адипокинов крови на выраженность постинфарктного ремоделирования у мужчин с инфарктом миокарда с зубцом Q.

Также вниманию читателей представлен разбор трех клинических случаев, посвященных успешному консервативному лечению инфекционного эндокардита правых отделов сердца, тактике ведения пациента с выраженной гиперкалиемией, а также проявлениям дилатационной кардиомиопатии у молодого пациента.



## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА В ОТНОШЕНИИ ПОКРЫТИЯ СТРАТ СТЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, КОНТРОЛИРУЕМОГО ПУТЕМ ПРОВЕДЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ЧЕРЕЗ 3 МЕС ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

### Ключевые слова:

неоинтима, клопидогрел, инфаркт миокарда, оптическая когерентность, тикагрелор, томография

### Источник:

Kim C., Kim B.K., Hong S.J., et al. *Yonsei Med J.* 2018; 59 (5): 624–32.  
doi: 10.3349/ymj.2018.59.5.624  
**PMID:** 29869460

**Цель** данного исследования – сравнение влияния тикагрелора и клопидогрела на раннее заживление неоинтимы, что оценивалось посредством оптической когерентной томографии (ОКТ) после установки стента с лекарственным покрытием (СЛП) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ).

**Материал и методы.** Пациенты с ОИМ в случайном порядке были отнесены в группы тикагрелора или клопидогрела. После установки СЛП для оценки доли не покрытых неоинтимой стентов проводилась ОКТ (сразу после установки стента и 3 мес спустя).

**Результаты.** Вследствие досрочного прекращения участия в исследовании лишь 83 пациентам из 106 первоначально набранных (24% запланированного числа участников) проводилась ОКТ через 3 мес после вмешательства. Различия в характере заживления сосудов между двумя группами, включая долю не покрытых неоинтимой стентов, выявленных при проведении ОКТ через 3 мес после вмешательства (9,6 и 11,7% в группах тикагрелора и клопидогрела соответственно;  $p=0,867$ ), толщина неоинтимы, процент страт в малапозиции и показатели заживления не достигали статистической значимости. Прогностические факторы незакрытия каркаса стента при ОКТ через 3 мес после вмешательства включали больший диаметр целевого сосуда [отношение шансов (ОШ) 1,96,  $p<0,001$ ] и большее количество страт в малапозиции (ОШ 1,12,  $p=0,003$ ).

**Вывод.** Данное исследование не позволило изучить благоприятный эффект тикагрелора в отношении заживления сосудов через 3 мес после установки СЛП. Вследствие недостаточной мощности исследования полученные результаты следует использовать только для разработки гипотез.

© Yonsei University College of Medicine, 2018.

## ВЛИЯНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У 29 ДЕТЕЙ

### Источник:

Wang Y., Xu Y., Zou R., et al. *Paediatr Drugs.* 2018; 20 (3): 285–90.  
doi: 10.1007/s40272-018-0284-2  
**PMID:** 29468383

**Общие сведения.** Влияние приема левокарнитина у детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) ранее не изучалось.

**Цель** данного исследования – изучить влияние перорального приема левокарнитина у детей с ДКМП.

**Методы.** 29 детей с ДКМП (17 мальчиков, 12 девочек, возраст от 1 мес до 13 лет) были разделены на 2 группы посредством простой рандомизации: контрольная группа ( $n=10$ ) и экспериментальная группа ( $n=19$ ). Все дети перорально получали гидрохлоротиазид, эналаприл и спиронолактон; дополнительно пациентам с сердечной функцией IV класса по NYHA перорально назначали дигоксин, а пациентам с хронической сердечной недостаточностью внутривенно вводили дофамин и добутамин. При улучшении сердечной функции до II–III класса по NYHA пациентам перорально назначали метопролол. Пациенты в экспериментальной группе дополнительно получали раствор левокарнитина перорально (50–100 мг/кг в сутки). Пациентов обследовали через 1, 3, 6 и 12 мес. В рамках последующего клинического наблюдения в различные моменты времени регистрировали значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), укорочения короткой оси (УКО), а также диаметров левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ).

**Результаты.** За детьми с ДКМП велось клиническое наблюдение в течение 1 года. Сердечная функция в экспериментальной группе статистически значимо улучшилась по



сравнению с контрольной группой: увеличились значения ФВЛЖ и УКО ( $p < 0,05$ ), а также уменьшились диаметры ЛП и ЛВ ( $p < 0,05$ ). При этом увеличение ФВЛЖ в экспериментальной группе было статистически значимо более выражено, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Раствор левокарнитина внутрь увеличивал терапевтическую эффективность стандартной терапии у детей с ДКМП.

## ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ВСЕГО ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

**Цель** – изучить влияние интервального гипоксического preconditionирования всего тела у пациентов со стенозом сонных артерий.

**Методы.** Отобранные 50 пациентов со стенозом сонных артерий были случайным образом распределены в группу гипоксического вмешательства (ГГВ) и контрольную группу (КГ). Обе группы в течение 7 сут пользовались гипоксической маской (в ГГВ пациенты получали смесь, содержащую 18% кислорода, в контрольной группе – смесь с 21% кислорода). Перед операцией и после нее брали образцы венозной крови. В ходе вмешательства и после него регистрировали основные показатели жизнедеятельности пациентов. После завершения исследования в ранее взятых образцах крови измеряли концентрации гемоглобина, индуцируемого при гипоксии фактора  $1\alpha$ , эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов, нейрон-специфической енолазы, белка S100 $\beta$ , нейротрофического фактора из тканей мозга, сывороточной аспаратаминотрансферазы (АсАТ), сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ), сывороточного креатинина и азота мочевины крови.

**Результаты.** В ходе проведения вмешательства основные показатели жизнедеятельности в ГГВ статистически значимо отличались от показателей в КГ ( $p < 0,05$ ). В ГГВ концентрации гемоглобина, эритропоэтина, индуцируемого при гипоксии фактора  $1\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов, были статистически значимо выше после операции, чем до нее ( $p < 0,05$ ). В КГ концентрации нейрон-специфической енолазы и белка S100 $\beta$  после операции были выше, чем до нее ( $p < 0,05$ ). Концентрации нейротрофического фактора из тканей мозга, сывороточной АсАТ, сывороточной АлАТ, сывороточного креатинина и азота мочевины крови статистически значимо не отличались до операции и после нее ни в ГГВ, ни в КВ ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Интервальное гипоксическое preconditionирование может повлиять на основные показатели жизнедеятельности и гематологические показатели пациентов со стенозом сонных артерий, не вызывая новых послеоперационных осложнений или повреждения органов.

© Elsevier Inc., 2018.

### Ключевые слова:

стеноз сонной артерии, гипоксическое preconditionирование, ишемическое нарушение мозгового кровообращения

### Источник:

Tan H., Lu H., Chen Q., et al. World Neurosurg. 2018; 113: e471–e479. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.059.

PMID: 29462733

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БЕСПРОВОДНЫХ И ТРАНСВЕНОЗНЫХ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

**Общие сведения.** Беспроводные кардиостимуляторы (БКС) разработаны с целью снижения осложнений, связанных с электродами и ложем кардиостимулятора, характерных для трансвенозных кардиостимуляторов (ТКС).

**Цель** данного исследования – сравнить осложнения в группе пациентов с БКС из исследования LEADLESS II (LEADLESS Pacemaker IDE Study) и подобранной по показателям предрасположенности группы пациентов с ТКС, набранной в условиях рутинной клинической практики.

**Методы.** В многоцентровом исследовании LEADLESS II оценивали безопасность и эффективность БКС Nanostim LCP (Abbott, Abbott Park, IL) посредством структурированного подхода к проведению последующего врачебного наблюдения с независимым рассмотрением серьезных нежелательных эффектов, связанных с устройством. Данные по ТКС были

### Ключевые слова:

сравнительное исследование, осложнение, беспроводной, кардиостимуляторы, трансвенозный

### Источник:

Cantillon D.J., Dukkipati S.R., Ip J.H., et al. Heart Rhythm. 2018; 15 (7): 1023–30. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.022

PMID: 29957188

получены из баз данных Truven Health MarketScan по жалобам от пациентов, которым были имплантированы однокамерные ТКС, зарегистрированным с 1 апреля 2010 г. по 31 марта 2014 г. при наличии данных за период более 1 года перед имплантацией. Сопутствующие заболевания и осложнения идентифицировались с использованием Международной классификации болезней 9-го пересмотра и кодов Современной врачебной терминологии по процедурам. Авторы сравнивали краткосрочные ( $\leq 1$  мес) и промежуточные ( $> 1-18$  мес) осложнения в группе БКС и в подобранной по показателям предрасположенности выборке пациентов из группы ТКС.

**Результаты.** Среди 718 пациентов с БКС (средний возраст –  $75,6 \pm 11,9$  года; 62% мужчин) и 1436 пациентов с ТКС (средний возраст –  $76,1 \pm 12,3$  года; 63% мужчины) у пациентов с БКС реже выявлялись осложнения (отношение рисков 0,44; 95% доверительный интервал 0,32–0,60;  $p < 0,001$ ), включая краткосрочные (5,8 и 9,4% соответственно;  $p = 0,01$ ) и промежуточные (0,56 и 4,9% соответственно;  $p < 0,001$ ) явления. В краткосрочном интервале у пациентов с БКС чаще отмечался перикардиальный выпот (1,53 и 0,35% соответственно;  $p = 0,005$ ); отмечалась сходная частота сосудистых событий (1,11 и 0,42%;  $p = 0,085$ ), смещение стимулятора (0,97 и 1,39%;  $p = 0,54$ ) и осложнений, связанных с кардиостимулятором (0,70 и 0,28%;  $p = 0,17$ ); не отмечено случаев торакальной травмы по сравнению с пациентами с ТКС (частота торакальной травмы – 3,27%). В краткосрочных и среднесрочных временных рамках в группе ТКС, в отличие от группы БКС, выявлялись осложнения, связанные с электродами, ложем, а также инфекционные осложнения.

**Вывод.** У пациентов с БКС в целом отмечалось меньше краткосрочных и промежуточных осложнений, включая инфекционные события и события, связанные с электродами и ложем. Но при этом чаще отмечался перикардиальный выпот, который является редким, но серьезным осложнением.

© Heart Rhythm Society, 2018.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ СНА, ПРОГНОЗИРУЮЩИЕ ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ

### Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, нарушение сна, синдром обструктивного апноэ во сне, сон с быстрым движением глаз

### Источник:

Christensen M.A., Dixit S., Dewland T.A., et al. Heart Rhythm. 2018; pii: S1547-5271(18)30474-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.008. [Предварительная электронная публикация]

PMID: 29958805

**Общие сведения.** Связь между нарушением сна, отличным от синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), и фибрилляцией предсердий (ФП) неизвестна.

**Цель** данного исследования – определить, является ли недостаточный сон фактором риска ФП.

**Методы.** Сначала авторы провели анализ участников исследования Health eHeart и подтвердили полученные результаты в проспективном Исследовании здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study), с учетом данных подмножества пациентов, которым проводились полисомнографические обследования. Чтобы определить, согласуются ли наблюдаемые закономерности с медицинской практикой, авторы изучили данные Калифорнийского проекта по затратам и использованию ресурсов здравоохранения за 2005–2009 гг.

**Результаты.** Среди 4553 участников исследования Health eHeart 526 участников с ФП чаще просыпались ночью [отношение рисков (ОР) 1,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,89;  $p = 0,003$ ]. Среди 5703 участников Исследования здоровья сердечно-сосудистой системы, медиана продолжительности наблюдения за которыми составляла 11,6 года, частые ночные пробуждения были связаны с возрастанием риска ФП на 33% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,17–1,51;  $p < 0,001$ ). У пациентов, которым выполнялась полисомнография ( $n = 1127$ ), каждое процентное снижение среднеквадратического отклонения длительности сна с быстрым движением глаз (БДГ) было связано с возрастанием риска развития ФП на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,00–1,38;  $p = 0,047$ ). Среди 14 330 651 жителей Калифорнии, медиана продолжительности клинического наблюдения за которыми составила 3,9 года, диагностирование бессонницы указывало на возрастание риска развития ФП на 36% (ОР 1,36; 95% ДИ 1,30–1,42;  $p < 0,001$ ).

**Вывод.** Нарушение сна стабильно прогнозировало ФП до и после введения поправки на СОАС и другие возможные факторы, искажающие результаты в нескольких несходных популяциях. Качество сна само по себе может быть важным фактором патогенеза ФП, потенциально представляя собой новую цель при проведении профилактических мероприятий.

© Heart Rhythm Society. Published by Elsevier Inc. 2018.



## СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В НАЦИОНАЛЬНОМ МАСШТАБЕ

**Общие сведения.** При некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдаются сезонные явления, однако данные, к примеру, о связи холодной температуры с риском ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) ограничены.

Авторы поставили **цель** – изучить риск возникновения ишемического инсульта в разное время года для проверки гипотезы о том, что холодное время года повышает риск инсульта при ФП.

**Методы.** В данном исследовании использовались сведения Исследовательской базы данных национальной программы страхования здоровья на Тайване. С 2000 по 2012 г. в общей сложности данные 289 559 пациентов с ФП были включены в исследование. У 34 991 из них зарегистрирован ишемический инсульт после среднего периода клинического наблюдения, составлявшего 3 года. Проанализирована связь между риском ишемического инсульта и температурой окружающей среды.

**Результаты.** Самая высокая частота ишемического инсульта отмечалась зимой – наиболее холодное время года – с частотой новых случаев, составлявшей 0,33 на 100 человеко-месяцев. При сравнении с летним периодом риск ишемического инсульта возрастал на 10% весной [отношение относительных инцидентностей (ОИИ) 1,10 (95% доверительный интервал 1,07–1,13)] и на 19% зимой (ОИИ 1,15–1,22), но статистически значимо не отличался между летом и осенью [ОИИ 1,00 (0,97–1,03)]. По сравнению с днями, когда средняя температура составляла +30 °С, риск ишемического инсульта статистически значимо возрастал в дни со средней температурой ниже +20 °С. Как показали результаты случай-кроссовер анализа, более низкие средние значения температуры, наблюдаемые на протяжении 7, 10 и 14 дней, были статистически значимо связаны с повышенным риском ишемического инсульта.

**Выводы.** В данном национальном исследовании отмечены сезонные вариации частоты новых случаев ишемического инсульта у пациентов с ФП с возрастанием риска инсульта в дни со средней температурой ниже +20 °С. На связанный с ФП инсульт могут оказывать влияние факторы окружающей среды.

© Heart Rhythm Society. Published by Elsevier Inc. 2018.

### Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, времена года, зима

### Источник:

Liao J.N., Chao T.F., Liu C.J., et al. Heart Rhythm. 2018; pii: S1547-5271(18)30669-6.

doi: 10.1016/j.

hrthm.2018.06.043.

[Предварительная

электронная

публикация]

PMID: 29969675

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРУГАДА И АРИТМИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ: ДАННЫЕ ОПРОСА 678 ПАЦИЕНТОВ ПО АРИТМИЧЕСКИМ СОБЫТИЯМ

**Общие сведения.** Данных по гендерным различиям среди пациентов с синдромом Бругада (СБ), перенесших аритмические события (АС), мало.

**Цели** – сравнить клинические, электрокардиографические (ЭКГ), электрофизиологические (ЭФ) и генетические характеристики мужчин и женщин с СБ, перенесших первое АС.

**Методы.** Многоцентровое обследование относительно АС у пациентов с СБ (SABRUS) позволило собрать данные по первому перенесенному АС у 678 пациентов с СБ, включая 619 (91,3%) мужчин и 59 (8,7%) женщин в возрасте от 0,27 до 84 лет (средний возраст 42,5±14,1 года) в момент возникновения АС.

**Результаты.** После исключения из анализа данных детей было выявлено, что женщины были старше мужчин (49,5±14,4 и 43±12,7 года соответственно,  $p=0,001$ ). Среди детей и пожилых людей отмечалась более высокая доля представительниц женского пола. Среди азиатов соотношение мужчин и женщин с АС было примерно в 9 раз выше, чем среди лиц европеоидной расы. Спонтанные ЭКГ-признаки синдрома Бругада I типа были связаны с более ранним началом АС у девочек. У мужчин и женщин старше 60 лет отмечался схожий уровень распространенности (≈65%) спонтанных ЭКГ-признаков СБ I типа. У женщин реже выявлялись спонтанные ЭКГ-признаки СБ I типа (31 и 59% соответственно,  $p<0,001$ ) или провокация аритмии в ходе проведения ЭФ-исследования (34 и 64% соответственно,  $p<0,001$ ). Мутация *SCN5A* чаще выявлялась у женщин (47,6% по сравнению с 27,8% у мужчин,  $p=0,007$ ).

### Ключевые слова:

синдром Бругада на электрокардиограмме, этническая принадлежность, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, мутация *SCN5A*, внезапная сердечная смерть

### Источник:

Milman A., Gourraud J.B., Andorin A. Heart Rhythm. 2018; 15 (9): 1289–1295

doi: 10.1016/j.

hrthm.2018.06.019.

PMID: 29908370

# ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



**ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный<sup>1</sup> ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии<sup>2</sup>**

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ<sup>2</sup>**

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M, et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. –2016. –Т. 22. –№. 6. –С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

**Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт.** МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кксин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

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



**Выводы.** Данные исследования подтверждают, что у женщин синдром Бругада встречается гораздо реже, у них реже выявляются ЭКГ-признаки СБ I типа и частота возникновения аритмий у них ниже, чем у мужчин. Впервые было показано, что у женщин с СБ и АС выше частота мутации *SCN5A*. Также авторы продемонстрировали связь между полом и возрастом в момент регистрации АС и этнической принадлежностью.

© Heart Rhythm Society. Published by Elsevier Inc. 2018.

## СЕРДЦЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БОЛЕЕ УЯЗВИМО В ОТНОШЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ, НО НЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА: УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПУТЕМ НАЗНАЧЕНИЯ ДАНТРОЛЕНА

### Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, вегетативная нервная система, дантролен, сердечная недостаточность, симпатическая стимуляция, стимуляция блуждающего нерва

### Источник:

Delfiner M.S., Nofi C., Li Y., et al. J Card Fail. 2018; pii: S1071–9164(18)30208–2. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.05.008. [Предварительная электронная публикация]

PMID: 29885493

Как стимуляция блуждающего нерва (СБН), так и симпатическая стимуляция (СС) могут повышать риск возникновения фибрилляции предсердий, при этом СБН обладает более аритмогенным действием при наличии здорового сердца. Сердечная недостаточность (СН) приводит к вегетативной дисфункции (что характеризуется активацией симпатической системы и снижением влияния блуждающего нерва) и связана с повышенной частотой развития ФП. В данном исследовании изучалось, отличается ли реакция сердца при СН по сравнению со здоровым сердцем на стимуляцию, относящуюся к вегетативной нервной системе, индуцированную ФП, и влияние дантролена на стимулированную СС ФП при СН.

**Результаты и методы.** Использовалась модель инфаркта миокарда (ИМ) при СН у крыс. В эксперименте 1 провокацию ФП сравнивали у 9 крыс с ИМ при СН и у 10 крыс, имитирующей группу контроля, на момент включения в исследование, при СБН и при СС с инфузией изопроterenолола. В эксперименте 2 эффект введения дантролена ( $n=8$ ) сравнивали с данными группы контроля – плацебо ( $n=9$ ) в отношении влияния индуцированной СС ФП при СН. По сравнению с контрольной группой индуцибельность ФП в исходный момент в группе ИМ при СН была выше. При автономной стимуляции (относящейся к вегетативной нервной системе) риск возникновения ФП возрастал в обеих группах. Однако в условиях СБН увеличенный параметр был меньше в группе ИМ при СН ( $49\pm 11\%$  по сравнению с  $80\pm 10\%$ ,  $p=0,029$ ), но статистически значимо больше в условиях СС ( $53\pm 8\%$  по сравнению с  $6\pm 7\%$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению с данными группы контроля. Дантролен статистически значимо ослаблял стимулированную СС ФП при СН ( $69\pm 6\%$  по сравнению с  $29\pm 9\%$ ,  $p=0,006$ ).

**Выводы.** Сердце при СН менее чувствительно к СБН, но более чувствительно к СС в отношении индукции ФП по сравнению с данными здоровой контрольной группы. Дантролен может статистически значимо ослаблять стимулированную СС ФП при СН, это говорит о том, что дисфункция риаудинового рецептора миокарда может играть ключевую роль в усиленной СС ФП при СН, а стабилизация поврежденного риаудинового рецептора путем назначения дантролена может быть новым методом лечения при данном состоянии.

© Elsevier Ltd., 2018.

## РАННИЙ ОПЫТ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ СОТАЛОЛА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И БЕЗ НИХ

Аритмии часто встречаются у детей. У пациентов, которые не могут принимать лекарственные средства перорально или нуждаются в интенсивной терапии, возможности внутривенного введения антиаритмических препаратов ограничены. Недавно для внутривенного введения стал доступен соталол, однако опыт его применения у детей ограничен.

**Цель** – описать первоначальный опыт авторов по применению соталола для внутривенного введения у детей.

**Методы.** Было проведено ретроспективное исследование всех детей, получающих соталол внутривенно. Оценивали демографические характеристики пациентов, наличие врожденных пороков сердца (ВПС), тип аритмии, эффективность соталола при внутривенном введении и нежелательные эффекты.

**Результаты.** В общей сложности 47 пациентов (55% мальчики и 51% с ВПС) получали соталол внутривенно в возрасте, медиана которого составляла 2,05 года (межквартильный диапазон 0,07–10,03 года), медиана массы тела составляла 12,8 кг (межквартильный диапазон 3,8–34,2 кг), и 13 (28%) детей перенесли операцию незадолго до начала исследования. Наджелудочковые аритмии были отмечены у 40 (85%) пациентов, желудочковая тахикардия (ЖТ) – у 7 (15%). Среди 24 пациентов, получавших соталол внутривенно в связи с выявленной аритмией, купирование аритмии было достигнуто у 21 (88%). 23 пациента получали соталол внутривенно в качестве поддерживающей терапии по причине рецидивирующих аритмий и неспособности принимать антиаритмические препараты перорально; у 19 (83%) пациентов достигнут контроль аритмий на фоне монотерапии соталолом. Ни одному пациенту не потребовалась отмена соталола внутривенно в связи с нежелательными эффектами, проаритмическим действием или удлинением интервала Q–T.

**Выводы.** Соталол внутривенно – эффективный вариант антиаритмической терапии у детей; он может быть очень хорошим препаратом для быстрого купирования активных аритмий. Он хорошо переносился, ни одному пациенту не потребовалось отменять препарат из-за нежелательных эффектов.

**Ключевые слова:**

соталол, аритмия, педиатрия, соталол внутривенно, наджелудочковая аритмия, желудочковая аритмия

**Источник:**

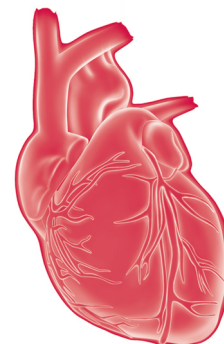
Santiago O. Valdés, Christina Y. Miyake, Mary C. Niu., et al. Heart Rhythm. 2018; pii: S1547–5271(18)30687–8.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.07.010>.

[Предварительная электронная публикация]

**PMID:** 30003959

# Оценка эффекта препаратов магния при нарушении ритма сердца у пациентов после острого коронарного синдрома: систематический обзор и метаанализ\*



Саламиния Ш.<sup>1</sup>,  
Саехмири Ф.<sup>2</sup>,  
Анга П.<sup>3</sup>,  
Саехмири К.<sup>4</sup>,  
Мотедайен М.<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Отделение кардиохирургии, Университет медицинских наук Ясудж, Иран
- <sup>2</sup> Центр протеомных исследований, Университет медицинских наук им. Шахида Бехешти, Тегеран, Иран
- <sup>3</sup> Центр исследований социальных детерминант здоровья, Университет медицинских наук, Ясудж, Иран
- <sup>4</sup> Медицинский колледж, Иламский университет медицинских наук, Илам, Иран
- <sup>5</sup> Кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет медицинских наук, Зенджан, Иран

Пожалуй, предсердные и желудочковые нарушения ритма – наиболее распространенные виды ранних послеоперационных осложнений в кардиохирургии. Они являются главными факторами риска развития осложнений и летальных исходов после реваскуляризации миокарда. В рамках данного систематического обзора и метаанализа авторы оценили эффект магния сульфата на частоту развития нарушений ритма сердца после реваскуляризации миокарда.

**Методы.** В базах данных SID, Magiran, IranDoc, IranMedex, MedLib, PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, Cochrane Library и Google Scholar был проведен поиск статей, опубликованных до декабря 2017 г. и представляющих собой рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых изучалась связь между применением препаратов магния и частотой развития нарушений ритма. Данную взаимосвязь оценивали при помощи отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для изучения систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов, использовали воронкообразные диаграммы и критерий Egger. Для всех видов анализов применяли программное обеспечение Stata (версия 11.1).

**Результаты.** 22 исследования были выбраны как соответствующие критериям отбора и включены в анализ. Общая частота желудочковых нарушений ритма была ниже в группе магния сульфата по сравнению с плацебо (11,88 vs 24,24%). Аналогичная тенденция отмечалась в отношении общей частоты наджелудочковых нарушений ритма (10,36% в группе магния по сравнению с 23,91% в группе плацебо). В целом, согласно представленному метаанализу, препараты магния по сравнению с плацебо могут снижать частоту желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,16–0,49;  $p < 0,001$  и ОШ 0,42, 95% ДИ 0,22–0,65;  $p < 0,001$  соответственно). По данным анализа, в подгруппах клинические условия и дозировка магния не влияли на частоту нарушений сердечного ритма. В ходе проведения анализа методом метарегрессии также было подтверждено отсутствие статистически значимой корреляции между снижением частоты желудочковых аритмий и размером выборки.

**Вывод.** Результаты данного метаанализа свидетельствуют о возможности безопасного и эффективного использования магния сульфата. Кроме того, они подтверждают его экономическую рентабельность как препарата для профилактики многих видов желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 13–23.**

## Evaluating the effect of magnesium supplementation and cardiac arrhythmias after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Salaminia S.<sup>1</sup>, Sayehmiri F.<sup>2</sup>, Angha P.<sup>3</sup>,  
Sayehmiri K.<sup>4</sup>, Motedayen M.<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Department of Cardiac Surgery, Yasuj University of Medical Science, Yasuj, Iran
- <sup>2</sup> Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- <sup>3</sup> Social Determinants of Health Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
- <sup>4</sup> Department of Social Medicine, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
- <sup>5</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Atrial and ventricular cardiac arrhythmias are one of the most common early complications after cardiac surgery and these serve as a major cause of mortality and morbidity after cardiac revascularization. We want to evaluate the effect of magnesium sulfate administration on the incidence of cardiac arrhythmias after cardiac revascularization by doing this systematic review and meta-analysis.

**Methods.** The search performed in several databases (SID, Magiran, IranDoc, IranMedex, MedLib, PubMed, EmBase, Web of Science, Scopus, the Cochrane Library and Google Scholar) for published Randomized controlled trials before December

### Ключевые слова:

уровень магния в сыворотке крови, нарушение ритма, предсердный, желудочковый, метаанализ

### Keywords:

serum magnesium level, arrhythmias, atrial, ventricular, meta-analysis

\* Опубликовано онлайн: *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018; 18: 129 p.



2017 that have reported the association between Magnesium consumption and the incidence of cardiac arrhythmias. This relationship measured using odds ratios (ORs) with a confidence interval of 95% (CIs). Funnel plots and Egger test used to examine publication bias. Stata (version 11.1) used for all analyses.

**Results.** Twenty-two studies selected as eligible for this research and included in the final analysis. The total rate of ventricular arrhythmia was lower in the group receiving magnesium sulfate than placebo (11.88 vs 24.24%). The same trend obtained for the total incidence of supraventricular arrhythmia (10.36% in the magnesium versus 23.91% in the placebo group). In general the present meta-analysis showed that magnesium could decrease ventricular and supraventricular arrhythmias compared with placebo (OR 0.32, 95% CI 0.16–0.49;  $p < 0.001$  and OR 0.42, 95% CI 0.22–0.65;  $p < 0.001$ , respectively). Subgroup analysis showed that the effect of magnesium on the incidence of cardiac arrhythmias was not affected by clinical settings and dosage of magnesium. Meta-regression analysis also showed that there was no significant association between the reduction of ventricular arrhythmias and sample size.

**Conclusion.** The results of this meta-analysis study suggest that magnesium sulfate can be used safely and effectively and is a cost-effective way in the prevention of many of ventricular and supraventricular arrhythmias.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 13–23.**

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин летальных исходов в большинстве развитых стран. Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, а также методов интервенционного и хирургического лечения, сохраняется высокий уровень смертности от данного заболевания. Помимо лекарственной терапии, многим пациентам с ИБС необходимо хирургическое лечение. Коронарное шунтирование – процедура, позволяющая эффективно снизить или устранить симптомы стенокардии. Тем не менее, несмотря на действенность, ее выполнение связано с рядом осложнений, которые могут возникнуть как во время, так и после операции. Пожалуй, наиболее частыми ранними осложнениями после операции на открытом сердце являются предсердные и желудочковые нарушения ритма, ведущие к повышению частоты осложнений и смертности в послеоперационный период. Кроме того, из-за увеличения длительности госпитализации такого рода осложнения также ведут к повышению экономических затрат [1]. В результате искусственного кровообращения (один из ключевых компонентов операции коронарного шунтирования) снижается уровень магния в сыворотке крови. Гипомагниемия – относительно частая форма электролитного дисбаланса у госпитализированных пациентов [2] с нарушениями ритма. Нарушения ритма, вызванные дефицитом магния, резистентны к антиаритмическим препаратам и кардиоверсии [3]. Таким образом, способом профилактики такого рода нарушений ритма может быть добавление магния сульфата для компенсации гипомагниемии. Во время процедуры искусственного кровообращения (ИК) происходит снижение общего уровня магния в результате ультрафильтрации, а также инфузионной терапии альбуминами и другими препаратами крови. Однако во время шунтирования не наблюдается повышенная экскреция магния почками [4].

Дефицит магния присутствует примерно у 71% пациентов после ИК [5]. Во многих исследованиях отмечался положительный эффект интраоперационного применения магния сульфата. Положительные эффекты включали снижение частоты послеоперационных нарушений ритма, гипертензии и электрокардиографических изменений [6], а также увеличение коронарного кровотока и сердечных индексов [7], снижение воспалительного ответа [8], снижение функции тромбоцитов [9] и уменьшение уровня смертности [10].

Согласно имеющимся данным, низкий уровень магния может коррелировать с частотой желудочковых нарушений ритма после операций на сердце. Таким образом, возможно уменьшение частоты послеоперационных желудочковых нарушений ритма. Тем не менее продолжают споры о связи между уровнем магния и нарушениями ритма у пациентов с острыми коронарными синдромами [11]. Было проведено большое количество исследований с целью прояснения данного вопроса, в некоторых из них отмечено наличие подобной корреляции.

В данном систематическом обзоре и метаанализе была предпринята попытка объединить результаты исследований, в которых изучалось влияние магния сульфата на нарушения ритма. Фундаментальная задача заключалась в предоставлении безопасного и эффективного способа профилактики нарушений ритма и их осложнений.

## МЕТОДЫ

### Источники данных и стратегия поиска

Данное исследование представляет собой метаанализ всех источников данных, в которых сообщалось об эффектах магния сульфата на сердечно-сосудистые осложнения после коронарной реваскуляризации. Авторы изучили и выполнили метаанализ имеющихся электронных источников данных с 1986 по 2017 г., найденных в базах данных SID, Magiran, IranDoc, IranMedex, MedLib, PubMed, ISI, Web of Science, Scopus и Google Scholar. Отобранные исследования должны были соответствовать следующим требованиям: в них должна была проводиться оценка эффекта магния сульфата на нарушения ритма сердца, регистрироваться уровень смертности после коронарной реваскуляризации. Язык статей должен был быть английским или фарси. В ходе поиска авторы использовали следующие ключевые термины (а также их эквиваленты на фарси во всех возможных комбинациях): магния сульфат, шунтирование, коронарная артерия, аритмия, предсердный, желудочковый. Кроме того, в качестве дополнительного инструмента поиска релевантных исследований авторы изучали названия и ссылки в перечнях литературных источников выбранных статей.

### Отбор исследований, критерии включения и исключения

В ходе проведения данного обзора авторы приняли к рассмотрению все рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых изучалась связь между сульфатом магния и нарушениями ритма.

**Критерии включения:** любое исследование у пациентов с острым коронарным синдромом; все пациенты, проходившие аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также получавшие лекарственную терапию. Оценивали корреляцию нарушений ритма и уровня магния в сыворотке крови, сравнивали применение магния в группе плацебо; представлены данные о частоте и типе аритмии (наджелудочковые/желудочковые аритмии) и/или уровне смертности. Из анализа исключали исследования, в которых параллельно оценивали другие типы заболеваний сердца, не сообщалась частота нарушений ритма, не проводилось сравнение эффектов магния и плацебо. Кроме того, исключали исследования, относившиеся к типу «случай–контроль», и исследования, опубликованные на других языках, кроме английского или фарси, метаанализы или систематические обзоры, исследования с недостаточным объемом данных, а также дублирующиеся публикации.

### Извлечение данных

После проведения экспертной оценки исследования данные извлекали. Качество оценивали с использованием шкалы NOS (Newcastle–Ottawa Scale, шкала Ньюкасл–Оттава). С этой целью была разработана форма, охватывающая различные элементы частных и фундаментальных данных, необходимых для анализа (участники, вмешательство, исходы и качество исследования). Извлекали и регистрировали следующие данные: первый автор, год публикации, место проведения исследования, количество пациентов в исследуемой и в контрольной группах, средний возраст и пол участников в группе, доза систематически назначаемой магнезии, смертность, частота и типы аритмий (наджелудочковые и желудочковые аритмии). Два автора проводили независимую оценку всех включенных исследований и извлекали сведения на основании стандартных процедур данного протокола. Когда требовалась более подробная информация, специалисты связывались с авторами статей для получения дополнительных сведений или выяснения необходимых подробностей. Расхождения в оценке пригодности исследований для включения в анализ разрешались в ходе группового обсуждения. Собранные сведения вносили в Microsoft Excel.

### Статистический анализ

Одна из основных целей данного исследования заключалась в оценке частоты развития аритмии. Для расчета дисперсии в каждом исследовании использовали биномиальное распределение, а взвешенное среднее значение применялось для определения сводной частоты аритмий в различных исследованиях. Вес каждого исследования был пропорционален обратному значению дисперсии. В качестве показателя эффекта лечения как для отдельных исследований, так и для их совокупности вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для дихотомических данных (побочные эффекты) сообщалось отношение шансов по методу Пето (для учета потенциального нулевого количества в ячейках в отношении низкочастотных клинических исходов) и 95% ДИ.

Статистическую гетерогенность оценивали в исследованиях при помощи Кокрановских Q- и I<sup>2</sup>-статистик. В случае гетерогенных результатов исследований для анализа использовали модель со случайными эффектами. Если в отношении клинического исхода гетерогенность отсутствовала, для сводного анализа применяли модель с фиксированными эффектами (и наоборот). Таким образом, в данном метаанализе использовали 2 основных подхода: модель с фиксированными эффектами и модель со случайными эффектами.

С целью изучения эффекта используемых доз магния (<10 г, >10 г) и формата клинического применения (хирургические и прочие методы лечения) в отношении оцениваемых клинических исходов был проведен субгрупповой анализ. С целью определения источников гетерогенности был выполнен анализ методом метарегрессии, где в качестве независимых переменных использовали размер выборки, средний возраст и дозу магния, а в качестве зависимой переменной – логарифм ОШ. Были вычислены сводные оценки и соответствующие 95% ДИ с графическим отображением данных при помощи форест-диаграмм. Для изучения систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, использовали воронкообразные диаграммы и тест Egger. При проверке гетерогенности значения  $p < 0,05$  расценивались как достоверные. Для анализа использовали программное обеспечение R (версия 3.2.1) и Stata (версия 11.1). Использовали двустороннюю статистику.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Выбранные статьи

Для данного метаанализа вначале было идентифицировано 253 клинических исследования. При помощи проведенного вручную поиска в библиографиях и перечнях литературных источников этих статей авторы идентифицировали еще 61 статью. В совокупности, в результате литературного поиска было идентифицировано 314 статей, из них 43 были исключены как повторы. При отборе статей использовалась 3-ступенчатая оценка названия, краткого содержания и полного текста. После первоначального скрининга клинических исследований 31 статья была исключена на основании того, что их названия не относились к изучаемому предмету. В результате проведения вторичного скрининга резюме статей из анализа было исключено 190 материалов. На следующем этапе были рассмотрены полные тексты документов, что привело к исключению еще 28 статей. Как следствие, для итогового анализа были выбраны 22 статьи, опубликованные с 1986 по 2017 г. (рис. 1) [12–33]. Количество участников принятых в анализ исследований составило 6061 человек, из них 2987 получали магний, 3074 – плацебо. В табл. 1 суммированы характеристики исследований, соответствующих критериям включения.

### Желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия или фибрилляция)

В табл. 2 представлена общая частота нарушений ритма по данным метаанализа извлеченных данных. Как видно из табл. 2, для оценки уровня распространенности желудоч-

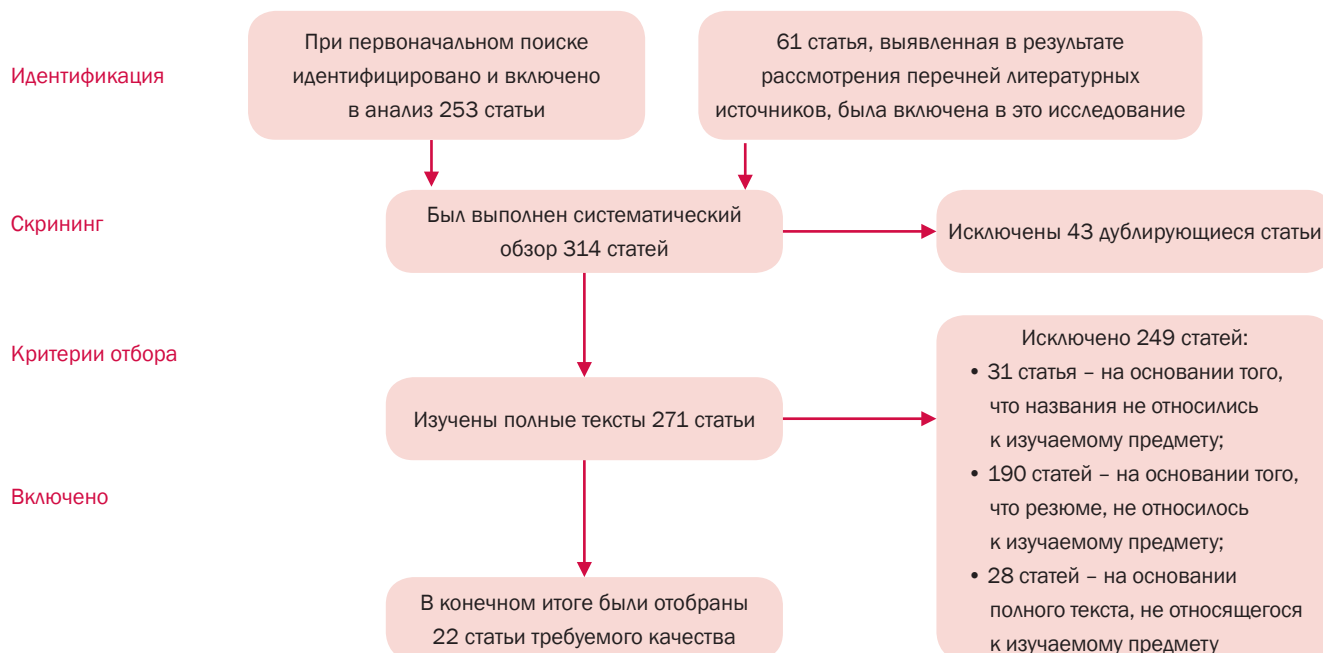


Рис. 1. Схема этапов систематического обзора и метаанализа

ковых нарушений ритма авторы проанализировали данные 13 исследований [12–14, 16–20, 23, 27, 29, 31, 32]. Распространенность желудочковой тахикардии в группе магния сульфата и плацебо составила 5,67% (95% ДИ 1,38–11,97) и 15,04% (95% ДИ 6,47–26,06) соответственно.

Распространенность фибрилляции желудочков в группе магния сульфата составила 2,13% (95% ДИ 0,00–6,59) по сравнению с 4,43% (95% ДИ 0,31–11,69) в группе плацебо. Общая частота желудочковых нарушений ритма была равна 11,88% (95% ДИ 6,71–11,17) и 24,24% (95% ДИ 14,52–35,43) в группах назначения магнезии и плацебо соответственно.

Кроме того, с целью выявления связи между применением магнезии и частотой желудочковых аритмий авторы сравнивали данные пациентов с нарушениями ритма и без них из групп назначения магнезии и плацебо (табл. 3).

В представленном метаанализе, в ходе проведения которого применялась модель с фиксированными эффектами, не выявлено никаких различий в частоте фибрилляции желудочков между группами магния и плацебо (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,47–1,01;  $I^2=48,9\%$ ,  $p=0,098$ ); тем не менее по результатам сравнения групп магния и плацебо было отмечено статистически значимое снижение частоты желудочковой тахикардии (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85;  $I^2=55,6\%$ ,  $p=0,035$ ). При помощи модели со случайными эффектами в данном метаанализе была продемонстрирована способность магнезии снижать частоту желудочковых аритмий по сравнению с плацебо (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,16–0,49;  $p<0,001$ , рис. 2). Была зафиксирована гетерогенность между исследованиями ( $I^2=69,7\%$ ;  $p=0,000$ ).

### Наджелудочковые аритмии (фибрилляция предсердий или наджелудочковая тахикардия)

Как видно из табл. 2, в 14 исследованиях были представлены сведения о распространенности наджелудочковых аритмий [13, 15–19, 22, 24, 26–28, 30–32]. Была

задокументирована следующая частота возникновения аритмий: фибрилляция предсердий – 9,72% (95% ДИ, 3,31–18,63) в группе магния сульфата и 22,37% (95% ДИ 15,86–29,59) в группе плацебо; наджелудочковая тахикардия – 4,90% в группе магния (95% ДИ 0,84–11,28) и 14,62% в группе плацебо (95% ДИ 7,26–23,82); общая частота наджелудочковых аритмий равна 10,36% (95% ДИ 5,55–16,32) и 23,91% (95% ДИ 18,82–29,38) в группах магния и плацебо, соответственно.

По данным анализа со случайными эффектами было установлено статистически значимое снижение частоты фибрилляции предсердий в группе магния по сравнению с плацебо (ОШ 0,46, 95% ДИ 0,28–0,76;  $I^2=76,9\%$ ,  $p=0,000$ ); в модели с фиксированными эффектами было зарегистрировано снижение частоты наджелудочковой тахикардии (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85;  $I^2=48,5\%$ ;  $p=0,035$ ). В целом, согласно результатам представленного метаанализа, препараты магния по сравнению с плацебо могут снижать частоту наджелудочковых аритмий (ОШ 0,42, 95% ДИ 0,22–0,65;  $p<0,001$ , рис. 3). Авторы также зафиксировали статистически значимую гетерогенность между исследованиями ( $I^2=69,7\%$ ;  $p=0,000$ ) (табл. 3).

### Брадикардия

В 4 статьях среди рассмотренных исследований были представлены сведения о распространенности брадикардии. Частота брадикардии в группах магния сульфата и плацебо составляла 6,46% (95% ДИ 0,71–12,21) и 7,2% (95% ДИ 1,03–1,37) соответственно (табл. 2). В ходе метаанализа со случайными эффектами не было выявлено положительного эффекта магния на снижение частоты брадикардии (ОШ 1,29, 95% ДИ 0,99–1,69;  $p=0,329$ ). Рассмотренные исследования характеризовались умеренной гетерогенностью ( $I^2=12,7\%$ ;  $p>0,001$ ) (табл. 3).

**Таблица 1.** Общие характеристики исследований, включенных в метаанализ

Авторы	Год публикации	Страна	Клинические условия	Количество		Средний возраст		Терапия
				Mg	плацебо	Mg	плацебо	
L.F. Smith [12]	1986	Великобритания	Без операции	92	93	59,7±0,9	58,4±1,1	65 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
H.S. Rasmussen [13]	1987	Дания	Без операции	55	75	64,6	67,6	12 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
M. Shechter [14]	1990	Израиль	Без операции	50	53	64±10	63±11	22 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
M. Thiigersen [15]	1993	Швеция	Без операции	54	55	67±10	67±11	50 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 20 ч
C. Roffe [16]	1994	Великобритания	Без операции	22	26	65,7±12,7	60,2±9,7	73 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
B. Bhargava [17]	1995	Индия	Без операции	40	38	58±10	56±8	65 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
R. Karmy-Jones [18]	1995	Канада	АКШ	46	54	64,5±7,9	60,2±11,9	2,4 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
T. Shakerinia [19]	1996	Иран	АКШ	25	25	67,2±8,3	64,9±6,7	15 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
C. Raghu [20]	1999	Индия	Без операции	169	181	52,9±11	53,1±10,8	18 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
H. Parikka [21]	1999	Финляндия	Без операции	31	26	60±6	59±6	70 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
M.M. Treggari-Venzi [22]	2000	Швейцария	АКШ	47	51	65	65	4 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
M. Santoro [23]	2000	Италия	Ангиопластика	75	75	60±11	60±12	7 г MgSO <sub>4</sub> за 5 ч
F. Toraman [24]	2001	Турция	АКШ	100	100	62±6,7	61,4±8,7	0,8 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
H. Nakashima [25]	2004	Япония	Ангиопластика	89	91	67±11	69±11	20 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
A. Ebadi [26]	2008	Иран	АКШ	81	81	61,6±5,5	61,7±8,5	2 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
O. Tiryakioglu [27]	2009	Турция	АКШ	64	64	58±8	57,6±8,8	3 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
R.C. Cook [28]	2009	Канада	АКШ	462	465	–	–	5 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
M.T. Moeen Vaziri [29]	2009	Иран	АКШ	25	26	60,1±8,9	60,8±10,5	30 мг/кг MgSO <sub>4</sub> за 5 мин
M. Tabari [30]	2009	Иран	АКШ	60	60	61,3±0,6	58,4±10,3	4,5 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
D.M. Mhaskar [31]	2013	Индия	Без операции	50	50	59,1±13,4	59,5±15,03	20 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
S.H. Abbas [32]	2015	Пакистан	АКШ	130	130	51,7±10,2	51,7±10,2	1 г MgSO <sub>4</sub> за 24 ч
A. Mohammadzadeh [33]	2017	Иран	АКШ	125	125	60,8±7,6	61,3±6,6	30 мг/кг MgSO <sub>4</sub> за 5 мин

**Примечание.** Mg – магний; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

**Таблица 2.** Распространенность нарушений ритма по результатам метаанализа со случайными эффектами

Тип нарушения ритма	Терапия	Количество исследований	Распространенность, %	95% доверительный интервал	Индекс гетерогенности I <sup>2</sup> , %	p
Желудочковая тахикардия	Магний	7	5,67	1,38–11,97	71,81	0,003
	Плацебо	7	15,04	6,47–26,06	88,9	0,00
Фибрилляция желудочков	Магний	7	2,13	0,00–6,59	76,81	0,00
	Плацебо	7	4,43	0,31–11,69	86,09	0,00
Все формы желудочковых аритмий	Магний	13	11,88	6,71–18,17	82,99	0,00
	Плацебо	13	24,24	14,52–35,43	92,11	0,00
Фибрилляция предсердий	Магний	9	9,72	3,31–18,63	92,15	0,00
	Плацебо	9	22,37	15,86–29,59	85,3	0,00
Наджелудочковая тахикардия	Магний	6	4,90	0,84–11,28	75,36	0,00
	Плацебо	6	14,62	7,26–23,82	78,76	0,00
Все формы наджелудочковых аритмий	Магний	14	10,36	5,55–16,32	87,16	0,00
	Плацебо	14	23,91	18,82–29,38	75,10	0,00
Брадикардия	Магний	4	6,46	0,71–12,21	78,9	0,00
	Плацебо	4	7,2	1,03–1,37	79,8	0,00
Все формы аритмий	Магний	22	41	11,44–21,0	85,89	0,00
	Плацебо	22	30,85	25,07–39,63	86,21	0,00

**Таблица 3.** Применение магния, частота и типы аритмий по сравнению с плацебо

Тип нарушений	Суммарное отношение шансов	95% доверительный интервал	Между исследованиями	
			I <sup>2</sup> , %	p
Желудочковая тахикардия	0,65	0,50–0,85	55,6	0,035
Фибрилляция желудочков	0,69	0,47–1,01	48,9	0,098
Все формы желудочковых аритмий	0,38	0,23–0,64	79,0	0,000
Фибрилляция предсердий	0,46	0,28–0,76	76,9	0,000
Наджелудочковая тахикардия	0,48	0,33–0,70	48,5	0,084
Все формы наджелудочковых аритмий	0,43	0,28–0,65	73,4	0,000
Брадикардия	1,29	0,99–1,69	12,7	0,329
Все формы аритмий	0,41	0,29–0,58	82,1	0,000

### Субгрупповой анализ

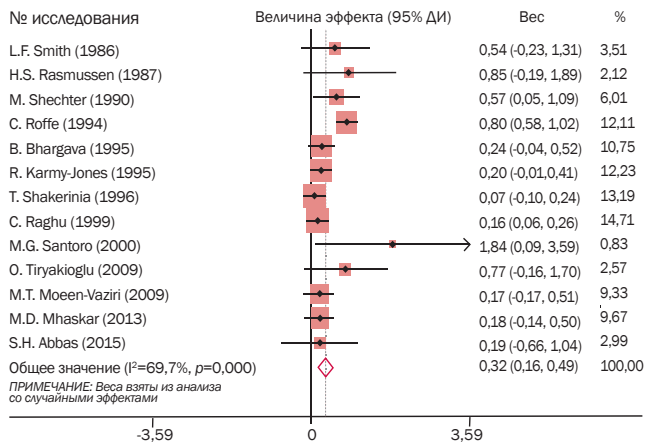
Было очевидно, что ряд факторов может влиять на корреляцию между применением магния и частотой развития нарушений ритма. Таким образом, с целью сведения к минимуму гетерогенности между различными исследованиями был проведен субгрупповой анализ. В представленной статье эффект применения препаратов магния по сравнению с плацебо в отношении частоты нарушений ритма изучали в подгруппах, выделенных на основании дозы магния (<10 г, >10 г); в 14 исследованиях в течение первых 24 ч применяли магний в дозах <10 г, а в 8 – в дозе ≥10 г. Установлено статистически значимое снижение частоты нарушений ритма по результатам сравнения эффектов магния и плацебо в обеих группах (магний <10 г – ОШ 0,42, 95% ДИ 0,24–0,59; I<sup>2</sup>=71,0%, p=0,000 и магний ≥10 г – ОШ 0,34, 95% ДИ 0,08–0,60; I<sup>2</sup>=90,1%, p=0,000).

Также авторы выполнили метаанализ подгрупп, выделенных на основании условий клиники, – хирургического или нехирургического лечения. В 9 исследованиях изучали эффект приема препаратов магния на частоту возникновения аритмии у нехирургических пациентов. Согласно результатам метаанализа, при применении магния отмечалось статистически значимое снижение частоты нарушений ритма по сравнению с плацебо (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,10–0,57; I<sup>2</sup>=88,7%, p=0,000).

В 13 исследованиях участвовали хирургические пациенты. Согласно полученным результатам, прием препарата магния мог положительно влиять на частоту нарушений ритма (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,24–0,62; I<sup>2</sup>=73,3%, p=0,000).

В соответствии с результатами субгруппового анализа доза магния или условия клиники не влияли на снижение частоты аритмий.





**Рис. 2.** Диаграмма типа «форест-плот» для частоты желудочковых аритмий (слева – магний, справа – плацебо). Квадраты отражают оценку эффекта для отдельных исследований с 95% доверительными интервалами. Размер каждого квадрата пропорционален весу, присвоенному исследованию в метаанализе. На данном графике исследования перечислены по году публикации и фамилиям авторов на основании модели со смешанными эффектами

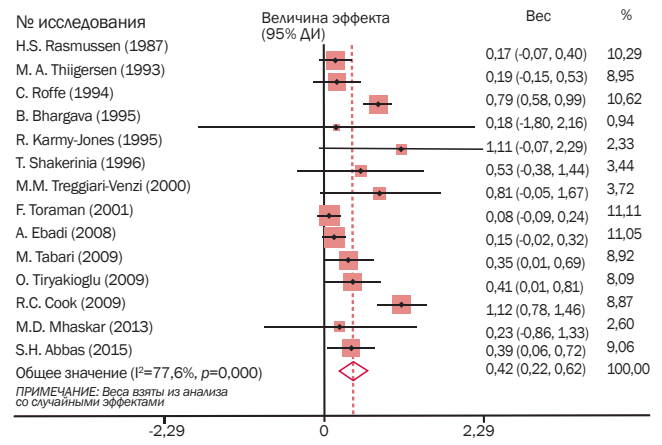
С целью выявления источника гетерогенности был проведен регрессионный метаанализ. Как видно из табл. 4, оценивали корреляцию между размером выборки, средним возрастом, годом публикации, дозой магния и величиной эффекта в отношении оценивавшихся показателей. Согласно полученным результатам, какая-либо статистически значимая корреляция между снижением частоты желудочковых аритмий и размером выборки ( $p=573$ ), средним возрастом ( $p=553$ ), годом публикации ( $p=283$ ) и дозой магния ( $p=410$ ) отсутствовала.

### Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования

На рис. 4 представлена воронкообразная диаграмма Бегга для систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов, выполненная для анализа разности рисков в отношении эффекта магния на снижение частоты желудочковых аритмий. Исходя из данных воронкообразной диаграммы Бегга эффект систематической ошибки не был статистически значимым ( $p=0,204$ , рис. 4);  $p$  для теста асимметрии регрессии Egger составляли 0,008. Таким образом, на основании теста Egger можно сделать вывод о том, что данному исследованию была свойственна систематическая ошибка, связанная с преимущественной публикацией положительных результатов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечные аритмии вызваны нарушением частоты или ритма сокращений сердца, которые контролирует проводящая система [34]. Сульфат магния часто используется для снижения частоты аритмий у пациентов с острым коронарным синдромом [35]. Существует множество подходов к снижению частоты аритмий. В данной статье

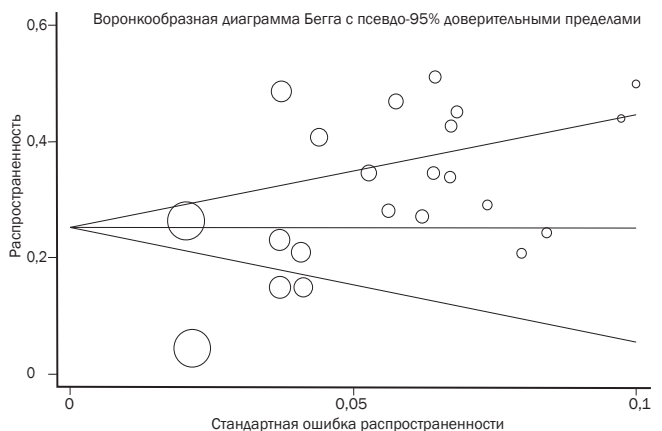


**Рис. 3.** Диаграмма типа «форест-плот» для частоты наджелудочковых аритмий (слева – магний, справа – плацебо). Квадраты отражают оценку эффекта для отдельных исследований с 95% доверительными интервалами. Размер каждого квадрата пропорционален весу, присвоенному исследованию в метаанализе. На данном графике исследования перечислены по году публикации и фамилиям авторов на основании модели со смешанными эффектами

представлен метаанализ ранее проведенных исследований, в которых сравнивался прием магния и плацебо (контроль) по отношению к снижению частоты аритмий. В представленном систематическом обзоре и метаанализе 22 РКИ выявлена положительная корреляция между применением магния сульфата и снижением частоты аритмий.

Полученные результаты согласуются с данными более ранних метаанализов, в которых оценивали влияние магния на частоту аритмий.

В метаанализе данных из 8 исследований, в которых приняли участие 930 пациентов с острым инфарктом миокарда, был установлен положительный эффект магнезии в отношении профилактики аритмий. По данным исследования S.H. Norner, применение магнезии при остром инфаркте миокарда сопровождалось 49% снижением частоты желудочковых аритмий и 54% снижением частоты наджелудочковой тахикардии [36]. В соответствии



**Рис. 4.** Воронкообразная диаграмма Бегга для систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов исследования, возникшей при анализе разности рисков

**Таблица 4.** Причины гетерогенности по данным многофакторного анализа методом метарегрессии

Фактор	Коэффициент	Среднеквадратическая ошибка	p
Год публикации	-0,0121418	0,010758	0,283
Объем выборки	-0,0010426	0,0017948	0,573
Средний возраст	0,0118355	0,0192186	0,553
Доза магнезии	0,2159504	0,0109332	0,410

с результатами метаанализа 17 исследований с участием 2069 пациентов, применение магнезии после операций на сердце может снижать риск наджелудочковой аритмии на 23% (фибрилляции предсердий – на 29%), а желудочковой аритмии – на 48% [37]. По данным проведенного авторами метаанализа, магнезия может снижать риск желудочковых аритмий примерно на 32%, а наджелудочковых – на 42% соответственно.

Одним из результатов данного исследования было подтверждение способности магния сульфата снижать частоту развития наджелудочковых аритмий в большей степени по сравнению с желудочковыми аритмиями. Тем не менее эффект магнезии в отношении снижения частоты желудочковых аритмий изучали в значительно меньшей выборке, чем ее эффект в отношении наджелудочковых аритмий. В ходе проведения метаанализа данных 20 исследований с участием 3696 пациентов после коронарного шунтирования не выявлено никакого эффекта магнезии на частоту желудочковых аритмий; только при изучении исследований более низкого качества авторы выявили эффект магния сульфата, представляющий собой снижение частоты послеоперационных желудочковых аритмий [38]. Результаты представленного исследования позволяют предположить, что применение магния сульфата способствует снижению частоты наджелудочковых аритмий. Более выраженные эффекты были получены в отношении фибрилляции предсердий, которая представляет наиболее частое нарушение ритма после шунтирования коронарных артерий. Так, например, частота фибрилляции предсердий значимо снижалась при внутривенном введении магнезии после шунтирования коронарных артерий (результаты получены А.А. Alghamdi и соавт. в ходе проведения метаанализа 8 РКИ) [39]; применения магнезии в группе из 2896 пациентов из 22 исследований (согласно данным проведенного метаанализа) [40]; послеоперационного назначения препаратов магния (согласно результатам метаанализа данных 2490 пациентов из 20 РКИ) [41]; внутривенного введения магнезии (примерно на 36%, согласно результатам метаанализа 7 клинических исследований с участием 1028 пациентов) [42]. Во многих проведенных исследованиях настоятельно рекомендуется использовать внутривенные препараты магния для предотвращения

фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования. Результаты представленного метаанализа согласуются с ранее сообщенными данными: авторы подтвердили ранее полученные результаты и сделали вывод о возможности использования магния для профилактики и лечения различных аритмий.

Как уже обсуждалось выше, в нескольких метаанализах изучали эффекты препаратов магния на нарушения ритма сердца. Тем не менее в них охватывались не все аспекты. Кроме того, после публикации результатов более ранних метаанализов появился ряд разработок и были проведены более новые исследования, данные которых, соответственно, не были включены в эти метаанализы. Представленный обзор является крупнейшим, в котором изучался эффект магнезии на частоту нарушений ритма.

Магний играет ключевую роль во многих основополагающих биологических процессах, в частности он задействован в большом количестве ферментативных реакций и в работе многих ионных каналов [34]. Магний также выступает в качестве кофактора мембранного Na/K-насоса (натрий калиевого насоса); он регулирует ток K<sup>+</sup> из клетки. В отсутствие Mg<sup>2+</sup> калий с равной скоростью транспортируется в обоих направлениях [43, 44]. Дефицит магния может снизить внутриклеточный уровень K<sup>+</sup> и активность насоса, в результате чего возникают частичная деполяризация мембраны клетки и изменение активности многих потенциал-зависимых каналов мембраны [43, 44]. Его дефицит также влияет на мембранный потенциал покоя кардиомиоцитов, что является одной из причин аритмий [44].

Гипомагниемия часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [45]. У таких пациентов перед операцией необходимо проводить анализ уровня магния в сыворотке крови. Также им показано введение магния сульфата с целью профилактики рассматриваемых осложнений. Гипомагниемия при сердечно-сосудистых заболеваниях может возникать по различным причинам, включая применение диуретиков, сахарный диабет и кардиомиопатию [46].

Дефицит магния – важный фактор, лежащий в основе развития наджелудочковых и желудочковых аритмий [34]. По данным А. Volougi и соавт., на фоне недостаточности магния наблюдается статистически значимое повышение риска желудочковых аритмий, более того, авторы выдвинули предположение о том, что гипомагниемия следует расценивать как одну из ключевых причин желудочковой аритмии [47]. Гипомагниемия у пациентов с застойной сердечной недостаточностью также может быть причиной нарушений ритма. По данным Н. Fal Soleiman и соавт., гипомагниемия наблюдается у 55% пациентов с застойной сердечной недостаточностью, при этом она является причиной преждевременного сокращения желудочков и фибрилляции предсердий [48].

Все эти результаты указывают на важность мониторинга уровня магния в сыворотке крови у кардиологических пациентов. Таким образом, посредством анализа и коррекции уровня магния в сыворотке можно предотвратить значительную долю нарушений ритма и улучшить результаты лечения кардиологических пациентов.

У данного метаанализа есть ряд ограничений. Во-первых, рассмотренные исследования были неоднородны с точки зрения условий клиник и назначаемой дозы магнезии. Например, в некоторых исследованиях участвовали пациенты после реваскуляризации (АКШ или ангиопластика), в то время как в других исследованиях оценивалась лекарственная терапия. Тем не менее, по данным метаанализа, был сделан вывод о том, что условия клиники или доза магнезии не влияют на эффект препарата в отношении частоты нарушений ритма. Во-вторых, авторы не смогли провести анализ данных подгрупп, выделенных на основании сопутствующего (одновременного) применения других антиаритмических препаратов. Этому препятствовал недостаточный объем данных по сопутствующему применению других антиаритмических препаратов, способных повлиять на величину эффекта. В-третьих, для проведения метаанализа при объединении результатов исследований очень важен размер выборки и среднеквадратическое отклонение, так как они могут повлиять на оцениваемые исходы. В-четвертых, нельзя исключить возможное влияние систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов исследования, свойственной любому метаанализу. В заключение следует отметить, что в некоторых выявленных исследованиях были представлены дефектные количественные данные, которые не удалось включить в метаанализ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным представленного метаанализа, в группе магния сульфата наблюдалось статистически значимое снижение общей частоты нарушений ритма по сравнению с плацебо. В соответствии с полученными результатами применение препаратов магния может снижать частоту желудочковых

и наджелудочковых аритмий по сравнению с плацебо. Следует отметить, что, согласно данным представленного исследования, сульфат магния представляет собой безопасное, эффективное и рентабельное средство профилактики многих видов нарушений ритма. Исходя из этого путем анализа и коррекции уровня магния в сыворотке крови потенциально можно предотвратить существенную долю нарушений ритма и улучшить результаты лечения кардиологических пациентов. Тем не менее для подтверждения эффективности этого метода в отношении профилактики нарушений ритма необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения дозы и времени введения препарата.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Центру исследований социальных детерминант здоровья, Университет медицинских наук г. Ясудж.

**Доступность данных и других материалов.** В данную статью включены все полученные или проанализированные в ходе исследования данные.

**Вклад авторов публикации.** Sh. Salaminia и M. Mote-dayen принадлежит идея данного исследования; K. Sayehmiri и F. Sayehmiri выполнили статистический анализ; P. Angha отвечал за техническую поддержку и консультации по замыслу статьи. Все авторы участвовали в подготовке предварительной версии рукописи, ее всестороннем рассмотрении и утверждении итоговой версии.

**Одобрение комитета по этике и согласие на участие в исследовании.** Не предусмотрено.

**Разрешение на публикацию.** Не предусмотрено.

**Конфликт интересов.** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Примечание издателя.** Издательство Springer Nature соблюдает нейтралитет по отношению к судебным искам по вопросу опубликованных карт и принадлежности авторов к указанным учреждениям.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Саламиния Ширван** – отделение кардиохирургии, Университет медицинских наук, Ясудж, Иран

**Саехмири Фатемех** – центр протеомных исследований, Университет медицинских наук им. Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

**Анга Парвин** – центр исследований социальных детерминант здоровья, Университет медицинских наук, Ясудж, Иран

**Саехмири Короуш** – медицинский колледж, Иламский университет медицинских наук, Илам, Иран

**Мотедайен Мортеца** – кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет медицинских наук, Зенджан, Иран  
E-mail: mor.mot2@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

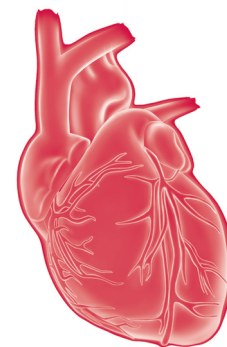
1. Chung M., Asher R., Yamada D., Eagle K. Arrhythmias after cardiac and noncardiac surgery. In: P. Podrid, P. Kowey (eds). Cardiac Arrhythmia. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: 631–8.
2. Dipiro J.T., Talbert R., Yee G.C., et al. Pharmacotherapy. Vol. 976. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
3. Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., et al. Kaplan's Cardiac Anesthesia. Vol. 268. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
4. Butterworth J., Prielipp R. Endocrin, metabolic and electrolyte responses. In: G. Gravlec, R. Davis, M. Kurusz, J. Utley (eds). Cardiopulmonary Bypass. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 358–60.
5. Shirey T. Monitoring magnesium to guide magnesium therapy for heart surgery. J Anesth. 2004; 18: 118–28.
6. Fanning W.J., et al. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1991; 52: 529–33.
7. Kaplan M., Kut M.S., Demirtas M.M. Intravenous magnesium sulfate prophylaxis for artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125: 344–52.

8. Pinrad A., Donati F. Magnesium potentiates neuromuscular block with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2003; 50: 72–8.
9. Yeatman M., Angelini G.D., Shnaider H. Magnesium in cardiac arrhythmias digoxin-induced nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia responsive to parenteral magnesium sulfate. *Br J Anaesth.* 1988; 24: 230–40.
10. Wistbacka J.O., Koistinen J. Magnesium substitution in elective coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995; 9: 140–6.
11. Antman E.M. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the magnesium in coronaries (MAGIC) trial: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1189–96.
12. Smith L.F., Heagerty A.M., Bing R.F., Barnett D.B. Intravenous infusion of magnesium sulfate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol.* 1986; 12: 175–80.
13. Rasmussen H.S., Suenson M., Mcnairm P., Nbrregard P., et al. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol.* 1987; 10: 351–6.
14. Shechter M., Hod H., Marks N., Behar S., et al. Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 271–4.
15. Thiogersen A.M., Johnson O.O., Wester P. Effects of magnesium infusion on thrombolytic and non-thrombolytic treated patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 39: 13–22.
16. Roffe C., Fletcher S., Woods K.L. Investigation of the effects of intravenous magnesium sulfates on cardiac rhythm in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1994; 71: 141–5.
17. Bhargava B., Chandra S., Agarwal V.V., Kaul U., et al. Adjunctive magnesium infusion therapy in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1995; 52: 95–9.
18. Karmy-Jones R., Hamilton A., Dzavik V., Allegreto M., et al. Magnesium sulfate prophylaxis after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 502–7.
19. Shakerinia T., Ali I.M., Sullivan J.A. Magnesium in cardioplegia: is it necessary. *CJS.* 1996; 39 (5): 397–400.
20. Raghu C., Peddeswara P., Seshagiri R.D. Protective effect of intravenous magnesium in acute myocardial infarction following thrombolytic therapy. *Int J Cardiol.* 1999; 71: 209–15.
21. Parikka H., Toivonen L., Naukkarinen V., Tierala I., et al. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999; 20: 111–20.
22. Treggiari-Venzi M.M., Waeber J.L., Perneger T.V., Suter P.M., et al. Intravenous amiodarone or magnesium sulfate is not cost-beneficial prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85 (5): 690–5.
23. Santoro G.M., Antonucci D., Bolognese L., Valenti R., et al. A randomized study of intravenous magnesium in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2000; 140: 891–7.
24. Toraman F., Karabulut E.H., Alhan C., Dagdelen S., et al. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 1256–62.
25. Nakashima H., Katayama T., Honda Y., Suzuki S., et al. Cardioprotective effects of magnesium sulfate in patients undergoing primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2004; 68: 23–8.
26. Ebadi A., Mohammad Hosseini F., Tabatabai S.K., Rostaminejad A. Evaluation of using IV magnesium sulfate for prevention of postoperative atrial fibrillation arrhythmia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Armaghan Danesh.* 2008; 13 (2): 1–10.
27. Tiryakioglu O., Demirtas S., Ari H., Tiryakioglu S.K., et al. Magnesium sulfate and amiodarone prophylaxis for prevention of postoperative arrhythmia in coronary by-pass operations. *J Cardiothorac Surg.* 2009; 4 (8): 2–7.
28. Cook R.C., Humphries K.H., Gin K., Janusz M.T., et al. Prophylactic intravenous magnesium sulphate in addition to oral blockade does not prevent atrial arrhythmias after coronary artery or valvular heart surgery a randomized controlled trial // *Circulation.* 2009; 120 (15): 163–9.
29. Moeen Vaziri M.T., Jouibar R., Akhlagh S.H.A., Janati M. The effect of lidocaine and magnesium sulfate on prevention of ventricular fibrillation in coronary artery bypass grafting surgery. *Iran Red Crescent Med J.* 2010; 12 (3): 298–301.
30. Tabari M., Soltani Gh., Zirak N., Ghoshayeshi L. The effect of magnesium sulfate on cardiac arrhythmias after open heart surgery. *J Med Sci.* 2009; 88. (in Persian)
31. Mhaskar M.M., Mahajan S.K., Pawar K.C. Significance of serum magnesium levels in reference to acute myocardial infarction and role of intravenous magnesium therapy in prevention of cardiac arrhythmias following myocardial infarction. *Int J Med Public Health.* 2013; 3 (3): 187–91.
32. Abbas S., Khan F.J., Abbas A., Sharif Nassery S., et al. Prophylactic magnesium and rhythm disorders after open cardiac surgery. *J Cardiol Curr Res.* 2015; 2 (6): 00081.
33. Mohammadzadeh A., Towfighi F., Jafari N. Effect of magnesium on arrhythmia incidence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Surg.* 2017 May 26. URL: <https://doi.org/10.1111/ans.14056>.
34. Cioelewicz A., Jankowski J., Korzeniowska K., Balcer-Dymel N., et al. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. *J Elem S.* 2013. URL: <https://doi.org/10.5601/jelem.2013.18.2.11>.
35. Shechter M., Hod H., Marks N., Behar S., et al. Beneficial effect of Magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 271–4.
36. Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality: meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 86: 774–9.
37. Shiga T., Wajima Z., Inoue T., et al. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004; 117: 325–33.
38. De Oliveira G.S. Jr, Knautz J.S., Sherwani S., McCarthy R.J. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 26 (4): 643–50.
39. Alghamdi A.A., Al-Radi O.O., Latter D.A. Intravenous magnesium for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg.* 2005; 20: 293–9.
40. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2846–57.



41. Miller S., Crystal E., Garfinkle M., et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart*. 2005; 91: 618–23.
42. Gu W.J., Wu Z.J., Wang P.F., Aung L.H., et al. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a metaanalysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials*. 2012; 13: 41.
43. Angus M., Angus Z. Cardiovascular actions of magnesium. *Crit Care Clin*. 2001; 53: 299–307.
44. Rude R., Shils M.E. Magnesium. In: M.E. Shils, M. Shike, A.C. Ross, B. Caballero et al. (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
45. Big R.P., Chia R. Magnesium deficiency. Role in arrhythmias complicating acute myocardial infarction? *Med J Aust*. 1981; 1 (7): 346–8.
46. Al-Ghamdi S.M., Cameron E.C., Sutton R.A. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24 (5): 737–52.
47. Bolouri A., Mehrabi G.H.A., Salehi M. Evaluation of the prevalence of ventricular tachyarrhythmia in patients with acute myocardial infarction and serum magnesium in Khatam-Al-Anbia hospital, Zahedan, Iran. *Zahedan J Res Med Sci*. 2006; 8 (2): 93–100. (in Persian)
48. Fal Soleiman H., Kazemi T. The serum magnesium level in patients with congestive heart failure. *Med J Mashad Univ Med Sci*. 2006; 90 (48): 399–404.





# Спиронолактон в терапии резистентной артериальной гипертензии

Павлова Т.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Статья посвящена вопросам клинического применения спиронолактона у больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Анализируются наиболее значимые исследования, свидетельствующие о целесообразности использования у пациентов с резистентной АГ антагонистов альдостерона, и в первую очередь – спиронолактона. В последние годы получено большое количество доказательств не только высокой эффективности данного лекарственного средства, но и его безопасности, при условии использования в дозах, изучавшихся в клинических исследованиях. Спиронолактон в комбинации с 3-компонентной гипотензивной терапией является многообещающей стратегией лечения резистентной АГ.

**Ключевые слова:**  
спиронолактон,  
артериальная гипертензия,  
рефрактерность

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 24–30.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13001

Статья поступила в редакцию: 07.08.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension

Pavlova T.V.

Samara State Medical University

This article is concerned with spironolactone for clinical management of patients with resistant arterial hypertension. The most significant studies were analyzed, in all of them there were results indicating the advisability of aldosterone antagonists (first of all, spironolactone) administration to patients with resistant arterial hypertension. Over the last years, bulk of evidence has been obtained not only for high efficacy of the drug, but also for its safety, in case of its administration in doses that were studied in the clinical trials. Spironolactone in combination with three-component antihypertensive therapy is a promising strategy for the treatment of resistant hypertension.

**Keywords:**  
spironolactone,  
hypertension,  
refractory

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 24–30.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13001

Received: 07.08.2018. Accepted: 20.08.2018.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – антагонист альдостерона  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ДАД – диастолическое АД

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
САД – систолическое АД  
ESC – Европейское общество кардиологов

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний. Согласно данным С.К. Chow и соавт. [1], доля лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) в общей популяции достигает 41%. Неконтролируемая АГ достоверно повышает риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, приводящих ежегодно к инвалидизации и смертности значительного числа пациентов [2]. В настоящее время разработан и широко внедрен в клиническую практику целый ряд высокоэффективных антигипертензивных препаратов, однако их широкое применение далеко не всегда позволяет достичь целевых значений АД. Несмотря на большие государствен-

ные вложения и реализацию федеральных программ по борьбе с социально значимыми заболеваниями, доля пациентов, которые эффективно контролируют уровень АД в процессе терапии, составляет от 18 до 55% [3, 4].

В настоящее время широко обсуждается проблема резистентной АГ, под которой подразумевается невозможность достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов с АГ (или <130/80 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью), несмотря на прием трех антигипертензивных препаратов различных классов и более (один из которых диуретик) в дозах, близких к максимальным [5]. Согласно результатам исследований ALLHAT и Syst-Eur [3, 6], около

45% пациентов остались рефрактерными к проводимой антигипертензивной терапии спустя год после рандомизации, несмотря на качественное наблюдение, контролируруемую схему титрации и использование комбинаций гипотензивных препаратов, предусмотренных протоколами данных исследований.

Однако следует разграничивать термины «резистентная» и «псевдорезистентная» АГ. Причинами последней являются недиагностированные вторичные АГ, гипертензия «белого халата», назначение лекарственных препаратов в неоптимальных дозах, нарушение правил измерения АД (однократные вместо 2–3-кратных, использование манжеты неподходящего размера, отсутствие отдыха больного в течение нескольких минут перед процедурой, курение перед измерением АД, расположение манжеты выше или ниже уровня сердца) [7, 8]. Однако основной причиной псевдорезистентности к терапии является низкая приверженность пациентов к лечению. Например, согласно данным исследований ПРИЗМА и АРГУС-2, только 20–30% российских пациентов должным образом соблюдают рекомендации лечащих врачей [9, 10].

Распространенность резистентной АГ в общей популяции варьирует от 9,5 до 12,8% [11, 12]. Именно у этих больных особенно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие длительного воздействия на органы-мишени повышенного АД, а также в связи с большой распространенностью в данной популяции пациентов таких заболеваний, как сахарный диабет и хронические болезни почек. Действующие в настоящее время клинические рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) указывают, что у пациентов данного профиля может быть эффективным назначение третьим или четвертым препаратом в составе комбинированной терапии антагониста альдостерона (АА) – спиронолактона [13]. Физиологические и патофизиологические эффекты стероидного гормона коры надпочечников альдостерона активно изучались с момента его открытия в середине XX в. Именно тогда были заложены основные понятия о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и определена ее ведущая роль в патогенезе различных заболеваний. С того же момента и до настоящего времени активно разрабатываются фармакологические способы нейрогормональной блокады.

Спиронолактон – структурный аналог альдостерона, отличающийся от последнего добавленным к стероидной полициклической основе лактонным кольцом. Данный препарат под названием «молекула SC-8109» был разработан уже в 50-е гг. XX в. и сразу же стал активно использоваться в качестве диуретического средства у больных с отечным синдромом при застойной сердечной недостаточности и портальной циррозе печени. С начала 60-х гг. была установлена его эффективность и при АГ, и данный препарат получил широкое распространение в клинической практике [14]. Механизм действия спиронолактона заключается в конкурентной ингибиции рецепторов к альдостерону.

Синтез и секреция альдостерона происходят преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II. Рецепторы к альдостерону расположены

в разных органах и тканях, однако первыми были открыты рецепторы, расположенные в дистальных канальцах почек. Взаимодействуя с данными рецепторами, альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия и магния, выводящиеся из организма. Активация данных рецепторов в условиях различных патологических процессов вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме, повышением АД и усилением отечного синдрома. Спиронолактон, конкурентно блокируя рецепторы к альдостерону, оказывает противоположное – диуретическое и натрий-уретическое действие, сохраняя при этом ионы калия в организме. Так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество натрия, диуретический эффект от применения АА выражен умеренно, однако он может быть существенно усилен при совместном применении с петлевыми и тиазидными диуретиками. Все эти эффекты позволяют успешно использовать спиронолактон в лечении пациентов с резистентной АГ.

Исследование PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) было проведено при поддержке Британского фонда по борьбе с заболеваниями сердца и Национального института исследований в области здоровья [15]. Дизайн данного исследования был перекрестным, всего было рандомизировано 335 пациентов с резистентной АГ, которая определялась как отсутствие контроля АД, несмотря на лечение максимально переносимыми дозами трех антигипертензивных препаратов. Пациенты, исходно получавшие антагонист РААС, блокатор кальциевых каналов и диуретик, после рандомизации в течение четырех 12-недельных циклов последовательно принимали четвертый антигипертензивный препарат – спиронолактон (25–50 мг), доксазозин (4–8 мг), биспролол (5–10 мг) и плацебо. Периодов отмывания между циклами предусмотрено не было.

Исходно средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) при домашнем измерении составляли 147,6 и 84,2 мм рт.ст., при измерении в клинике – 157,0 и 90,0 мм рт.ст. соответственно. Результаты данного исследования показали, что максимальная степень снижения САД была получена при лечении спиронолактоном – на 12,8 мм рт.ст. при домашнем измерении и на 20 мм рт.ст. при измерении в клинике. По сравнению с плацебо добавление спиронолактона к лечению 3 вышеперечисленными препаратами привело к дополнительному снижению САД при домашнем измерении на 8,7 мм рт.ст., а при сравнении с результатами, которые были достигнуты на фоне доксазозина и биспролола, – на 4,26 мм рт.ст. К моменту окончания исследования целевых значений АД удалось достичь почти у 60% пациентов, принимавших спиронолактон, в то время как при лечении доксазозином – у 42% пациентов, биспрололом – у 44% пациентов. При этом на фоне лечения спиронолактоном не было отмечено проблем, связанных с безопасностью, однако исследователи акцентируют внимание на том, что у пациентов, принимающих препарат на долгосрочной основе, врачи должны контролировать уровень калия в сыворотке крови и состояние функции почек.

И НЕВАЖНО  
СКОЛЬКО  
СТУПЕНЕК...



СПИРОНОЛАКТОН  
**Верошпирон**

Калийсберегающий диуретик

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ\*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

\*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата



RGD:86368/RU



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)  
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
тел.: +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013,  
таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015



Двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование ASPIRANT-EXT [16] показало, что через 8 нед от начала лечения спиронолактоном в низких дозах было отмечено снижение уровней САД на 9,8; 13,0; 10,5, и 9,9 мм рт.ст. ( $p < 0,001$  во всех случаях) при измерении в дневные и ночные часы, а также по результатам суточного мониторирования АД и офисного АД соответственно. Аналогичные параметры для ДАД составили 3,2; 6,4; 3,5 и 3,0 мм рт.ст. ( $p = 0,013$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,005$  и  $p = 0,003$  соответственно). Целевого уровня САД через 8 нед лечения достигли 73% пациентов, принимавших спиронолактон, и 41% – принимавших плацебо ( $p = 0,001$ ). Исследователи делают вывод, что у пациентов с резистентной АГ спиронолактон достоверно снижает САД и ДАД и значительно улучшает возможности контроля АГ. Кроме того, авторы данной работы характеризуют безопасность спиронолактона как «отличную».

Об эффективности и безопасности спиронолактона в таких сложных для контроля АД подгруппах пациентов, как больные с синдромом ночного апноэ, ожирением и хронической болезнью почек, сообщают М. Adams и соавт. [17]. Интересными представляются результаты исследования DENERVHTA, согласно которым лечение больных с истинной резистентной АГ спиронолактоном эффективнее, чем выполнение им симпатической денервации почек. Так, различие уровней АД между группами для САД составило 17,9 мм рт.ст. [95% доверительный интервал (ДИ) от –30,9 до –4,9;  $p = 0,010$ ], для диастолического АД (ДАД) – 6,6 мм рт.ст. (95% ДИ от –12,9 до –0,3;  $p = 0,041$ ) [18].

G. Liu и соавт. [19] опубликовали результаты метаанализа 3 рандомизированных (РКИ) и 10 наблюдательных клинических исследований, в целом включавших 2640 пациентов с резистентной АГ, в комбинированной гипотензивной терапии у которых использовался АА (спиронолактон или эплеренон). Согласно результатам РКИ, присоединение к исходной терапии одного из АА позволило дополнительно снизить уровни САД и ДАД на 16,5 мм рт.ст. (95% ДИ от –30,0 до –3,0) и 4,1 мм рт.ст. (95% ДИ от –7,8 до –0,32) соответственно в сравнении с контрольной группой, представители которой не получали АА. В наблюдательных исследованиях сравнение проводилось с уровнем АД до присоединения к лечению АА, при этом его показатели снизились на 19,7 мм рт.ст. (95% ДИ от –23,2 до –16,2) для САД и на 9,1 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,3 до –7,8) для ДАД. Также было установлено, что исходный уровень САД является предиктором эффективности лечения АА – так, у пациентов со значением САД  $> 150$  мм рт.ст. до начала лечения было получено более значительное его снижение (на 23,1 мм рт.ст.), чем у пациентов с исходным уровнем САД  $\leq 150$  мм рт.ст. (на 15,4 мм рт.ст.),  $p < 0,001$ . В рамках данного анализа была выполнена отдельная оценка терапии спиронолактоном, которая показала, что использование этого лекарственного средства у пациентов с резистентной АГ в дозах  $> 50$  мг характеризуется эффективностью и безопасностью.

Эти данные подтверждает и метаанализ, проведенный Н. Guo и Q. Xiao [20], включавший РКИ и наблюдательные исследования. Целью данной работы также было изучение эффективности и безопасности спиронолактона у па-

циентов с резистентной АГ. Авторы использовали базы данных Pubmed, EMBASE и Cochrane. Согласно полученным результатам, в РКИ дополнительное снижение уровней САД и ДАД после присоединения к схеме гипотензивного лечения спиронолактона составило 20,56 мм рт.ст. (95% ДИ от –36,47 до –4,65 мм рт.ст.) и 6,04 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,24 до –1,85 мм рт.ст.) соответственно. В наблюдательных исследованиях снижение САД и ДАД составило 20,73 мм рт.ст. (95% ДИ от –25,62 до –15,83 мм рт.ст.) и 8,94 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,82 до –7,05 мм рт.ст.) соответственно. Авторы также отмечают благоприятный профиль безопасности спиронолактона и в итоге делают вывод о целесообразности его использования у пациентов с резистентной АГ.

С целью более точного определения доказательств преимуществ спиронолактона и оценки его эффективности и безопасности при терапии резистентной АГ С. Wang и соавт. был проведен метаанализ пяти РКИ (553 пациента) [21]. Дополнение антигипертензивной терапии спиронолактоном при сравнении с контрольной группой способствовало существенному снижению 24-часового амбулаторного САД (на 10,50 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,30 до –8,71;  $p < 0,001$ ) и 24-часового амбулаторного ДАД (на 4,09 мм рт.ст., 95% ДИ от –5,28 до –2,91;  $p < 0,001$ ), дневного амбулаторного САД (на 10,20 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,41 до –7,99;  $p < 0,001$ ) и дневного амбулаторного ДАД (на 4,14 мм рт.ст., 95% ДИ от –5,50 до –2,78;  $p < 0,001$ ), ночного амбулаторного САД (на 10,02 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,63 до –7,41;  $p < 0,001$ ) и ночного амбулаторного ДАД (на 3,21 мм рт.ст., 95% ДИ от –4,84 до –1,58;  $p < 0,001$ ), стационарного САД (на 16,99 мм рт.ст., 95% ДИ от –25,04 до –8,95;  $p < 0,001$ ) и стационарного ДАД (на 6,18 мм рт.ст., 95% ДИ от –9,30 до –3,05;  $p < 0,001$ ). Однако авторы отмечают, что при добавлении к основному лечению спиронолактона в сыворотке крови незначительно увеличивается уровень калия (на 0,181 ммоль/л, 95% ДИ 0,042–0,319;  $p = 0,011$ ). Авторы делают вывод, что комбинация спиронолактона и трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ эффективна и относительно безопасна.

Клиницистам необходимо учитывать, что назначение именно низких доз спиронолактона ( $< 50$  мг) представляется оптимальным подходом в лечении пациентов с резистентной АГ, так как это не только обеспечивает высокий антигипертензивный эффект, но и позволяет избежать развития побочных явлений. Кроме того, доказано существование дозозависимого эффекта спиронолактона в отношении снижения АД, однако при повышении дозы  $> 50$  мг/сут степень антигипертензивного эффекта не увеличивается, а частота развития антиандрогенных побочных эффектов может нарастать [16]. Попытки уменьшить риск их развития привели к созданию новой молекулы, обладающей свойством блокады рецепторов к альдостерону, – эплеренона.

Принципиальным отличием структуры эплеренона от спиронолактона является замещение карбоксиметильной группы при атоме углерода 17, что заметно снижает его аффинность к другим стероидным рецепторам по

сравнению со спиронолактоном и обеспечивает малую вероятность возникновения антиандрогенных побочных эффектов, в частности гинекомастии. В то же время необходимо помнить, что эплеренон характеризуется меньшей антигипертензивной эффективностью, так как его антагонистическая активность к альдостероновым рецепторам составляет лишь 60% активности спиронолактона [22]. Тем не менее рекомендации ESC по ведению пациентов с АГ (2013 г.) допускают возможность назначения эплеренона в качестве альтернативы спиронолактону. С этой точки зрения интересен анализ данных об использовании АА у пациентов с резистентной АГ, выполненный Н. Narayan и D.J. Webb [23]. Оценив исследования в этой области, опубликованные за период с 2013 по 2015 г., авторы делают вывод о наличии к настоящему моменту достоверных доказательств целесообразности использования данного класса лекарственных препаратов у пациентов с резистентной АГ, при этом именно спиронолактон рассматривается в качестве препарата первого выбора в лечении больных данного профиля. Авторы также заявляют о необходимости включения данной рекоменда-

ции в современные клинические руководства. Аналогичные выводы делают также J.C. Yugar-Toledo и соавт., опубликовавшие обзор доступной доказательной базы по данной проблеме [24]. Кроме того, авторы обращают особое внимание на важность соблюдения в лечении любого пациента с АГ таких рекомендаций, как приверженность адекватному режиму питания и двигательной активности, а также оптимальному фармакологическому лечению базовыми антигипертензивными препаратами.

Таким образом, к настоящему моменту доступны результаты целого ряда исследований, свидетельствующих о целесообразности использования у пациентов с резистентной АГ антагонистов альдостерона, и в первую очередь – спиронолактона. В последние годы получено большое количество доказательств не только высокой эффективности данного лекарственного средства, но и его безопасности, при условии использования в дозах, изучавшихся в клинических исследованиях. Спиронолактон в комбинации с 3-компонентной гипотензивной терапией является многообещающей стратегией лечения резистентной АГ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Павлова Татьяна Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: pvtvsam63@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 9. P. 959–968.
2. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // *JAMA*. 2014. Vol. 311, N 5. P. 507–520.
3. ALLHAT Offers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. Vol. 288, N 23. P. 2981–2997.
4. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): a Randomized Controlled Trial // *JAMA*. 2003. Vol. 290, N 21. P. 2805–2861.
5. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 1403–1419.
6. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Fletcher A.E. et al.; Syst-Eur Investigators. Withdrawal from treatment in the Syst-Eur Trial // *J. Hypertens*. 2002. Vol. 20, N 2. P. 339–346.
7. Moser M., Setaro F.J. Resistant or difficult-to-control hypertension // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355, N 4. P. 385–392.
8. Sarafidis P.A., Bakris G.L. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008. Vol. 10, N 2. P. 130–139.
9. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Исикова Х.В. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА // *Кардиология*. 2010. Т. 50, № 11. С. 17–26.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 // *Кардиология*. 2007. Т. 47, № 3. С. 38–47.
11. Acelayado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T. et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2012. Vol. 14. P. 7–12.
12. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al. REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis // *Eur. Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 1204–1214.



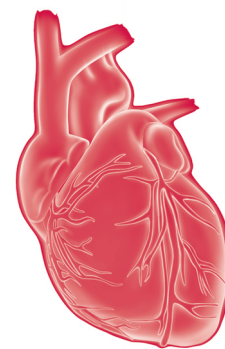
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
14. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017. Т. 13, № 2. С. 263–269.
15. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet.* 2015. Vol. 386. P. 2059–2068.
16. Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J. et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) // *Medicine (Baltimore).* 2014. Vol. 93, N 27. P. e162.
17. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M. et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension // *Postgrad. Med.* 2012. Vol. 124, N 1. P. 74–82.
18. Oliveras A., Armario P., Clarà A. et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34, N 9. P. 1863–1871.
19. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L. et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis // *J. Hum. Hypertens.* 2015. Vol. 29, N 3. P. 159–166.
20. Guo H., Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, N 5. P. 7270–7278.
21. Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Heart Lung Circ.* 2016. Vol. 25. P. 1021–1030.
22. Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. P. 980–990.
23. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2016. Vol. 18, N 5. P. 34.
24. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists // *Vasc. Health Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 403–411.

## REFERENCES

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310 (9): 959–68.
2. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311 (5): 507–20.
3. ALLHAT Offers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288 (23): 2981–97.
4. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): a Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2003; 290 (21): 2805–61.
5. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008; 51: 1403–19.
6. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Fletcher A.E., et al. Syst-Eur investigators. Withdrawal from treatment in the Syst-Eur Trial. *J Hypertens.* 2002; 20 (2): 339–46.
7. Moser M., Setaro F.J. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006; 355 (4): 385–92.
8. Sarafidis P.A., Bakris G.L. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10 (2): 130–9.
9. Kobalava Zh.D., Willewal'de S.V., Isikova Kh.V. Elevation of compliance and motivation to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension by way of educational programs and rational use of angiotensin converting enzyme perindopril. Results of the PRISMA Study. *Kardiologiya [Cardiology].* 2010; 50 (11): 17–26. (in Russian)
10. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G., et al. Problems of doctor-patient interaction and control of arterial hypertension in Russia. Main results of the Russian scientific and practical program ARGUS-2. *Kardiologiya [Cardiology].* 2007; 47 (3): 38–47. (in Russian)
11. Acelayado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T., et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14: 7–12.
12. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al. REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1204–14.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159–219.
14. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone antagonists. Modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* 2017; 13 (2): 263–69. (in Russian)
15. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386: 2059–68.
16. Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 (27): e162.

17. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgrad Med.* 2012; 124 (1): 74–82.
18. Oliveras A., Armario P., Clarà A., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2016; 34 (9): 1863–71.
19. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2015; 29 (3): 159–66.
20. Guo H., Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (5): 7270–8.
21. Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 1021–30.
22. Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2011; 29: 980–90.
23. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 (5): 34.
24. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 403–11.

# Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как?



Журавлева М.В.<sup>1, 2</sup>,  
Кокушкин К.А.<sup>3</sup>,  
Прокофьев А.Б.<sup>1, 2</sup>,  
Сереброва С.Ю.<sup>1, 2</sup>,  
Кукушкин Г.В.<sup>4</sup>,  
Лазарева Н.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)  
<sup>3</sup> ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы  
<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В статье рассматривается место ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Приводится современный алгоритм по принятию решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание уделено роли терапии ингибиторами PCSK9 в коррекции дислипидемии и улучшении прогноза у пациентов с недавним острым коронарным синдромом и у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Подробно освещены вопросы обеспечения пациентов препаратами данной группы применительно к российским условиям.

## Ключевые слова:

ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистые осложнения, атеросклероз, дислипидемия, острый коронарный синдром, сахарный диабет

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 31–40.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13002

Статья поступила в редакцию: 06.08.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## PCSK9 inhibitors in real clinical practice: whom, when and how?

Zhuravleva M.V.<sup>1, 2</sup>, Kokushkin K.A.<sup>3</sup>,  
Prokofiev A.B.<sup>1, 2</sup>, Serebrova S.Yu.<sup>1, 2</sup>,  
Kukushkin G.V.<sup>4</sup>, Lazareva N.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Center for Clinical Studies and Medical Technology Assessment of the Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article considers the place of PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular complications in patients with high cardiovascular risk in accordance with international and Russian guidelines. The algorithm for consideration of PCSK9 inhibitor treatment in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases is discussed. Particular attention is paid to the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia and improving outcomes in patients with recent acute coronary syndrome and in patients with diabetes mellitus and concomitant atherosclerotic cardiovascular diseases. The issues of provision of patients with PCSK9 inhibitors with reference to Russian conditions are described in details.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 31–40.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13002

Received: 06.08.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

PCSK9 inhibitors, cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemia, acute coronary syndrome, diabetes mellitus

**И**нгибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) прошли стремительный путь от момента открытия белка пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа до включения в клинические рекомендации [1, 2]. На сегодняшний день есть убедительные данные о том, что добавление препаратов этого класса к терапии статинами в максимально переносимых дозах приводит к дополнительному снижению риска крупных

сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3) [3, 4]. В недавно завершившемся исследовании ODYSSEY OUTCOMES впервые в истории изучения липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, было показано, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом была ассоциирована со снижением показателя общей смертности [4]. Другой важной особенностью ингибиторов PCSK9 является то, что, обладая высокой эффективностью в отно-

шении снижения атерогенных фракций липопротеинов и доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, препараты этого класса имеют минимум межлекарственных взаимодействий и отличаются профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [3].

На сегодняшний день фактором, ограничивающим более широкое внедрение в клиническую практику препаратов этой группы, является их высокая стоимость. В связи с этим необходимо четко понимать:

1. В каких группах пациентов терапия ингибиторами PCSK9 будет сопровождаться наибольшими преимуществами.

2. Какие есть на сегодняшний день возможности по обеспечению пациентов препаратами данной группы.

В соответствии с **рекомендациями Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и семейной гиперхолестеринемией** (версия 2017 г.) назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у 3 категорий пациентов [5]:

- с подтвержденными АССЗ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах ± эзетимиб;
- с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и, как следствие, имеют повышенный уровень ХС ЛНП;
- с семейной гиперхолестеринемией без установленного клинического диагноза АССЗ, но имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышенный уровень ХС ЛНП,

несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов + эзетимиб.

Критерии для добавления ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов (рис. 1):

- уровень ХС ЛНП >3,6 ммоль/л;
- уровень ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + дополнительные факторы, повышающие степень риска:
  - семейная форма гиперхолестеринемии;
  - сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, такими как артериальная гипертензия;
  - тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (например, тяжелый мультифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий и др.);
  - быстро прогрессирующий атеросклероз: повторные случаи острого коронарного синдрома (ОКС), внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события.

Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 представлен на рис. 1. На сегодняшний день большинство экспертов сходятся во мнении, что наибольшие преимущества от терапии ингибиторами PCSK9 могут получить пациенты из групп экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, что подтверждается результатами недавних дополнительных анализов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [4, 6]. С клинической точки зрения следует особо выделить 2 группы пациентов: с *недавним (менее 1 года) ОКС, не достигавших контроля ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, и пациентов с СД и АССЗ.*



**Рис. 1.** Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адаптировано из [5]

<sup>1</sup> – С поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, например с артериальной гипертензией; <sup>2</sup> – повторные случаи острого коронарного синдрома, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевания периферических артерий; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.



## ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕНЕСШИЕ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И НЕ ДОСТИГАЮЩИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНЕСИМЫХ ДОЗАХ

Несмотря на применение всего спектра доступных на сегодняшний день препаратов, улучшающих прогноз, частота повторных событий у пациентов, перенесших ОКС, остается высокой [7]. Об этом свидетельствуют многочисленные данные реальной клинической практики, но еще более очевидным данный факт становится при анализе остаточного риска у пациентов в рандомизированных клинических исследованиях. Так, например, в исследовании PROVE IT кумулятивная частота крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с недавним ОКС в группе аторвастатина 80 мг составила 22,4% при достигнутом среднем уровне ХС ЛНП 1,61 ммоль/л [8]. В исследовании IMPROVE IT в группе терапии симвастатин + эзетимиб кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация спустя 30 сут после рандомизации, нефатальный инсульт) составила 32,7% при достигнутом среднем уровне ХС ЛНП 1,4 ммоль/л [9]. При этом, помимо статинов, в обоих приведенных исследованиях пациенты получали максимально возможную фармакотерапию, влияющую на прогноз [8, 9].

В соответствии с современными представлениями основной мишенью или целевым показателем для оценки эффективности липидснижающей терапии являются ЛНП. При этом у пациентов, перенесших ОКС, следует добиваться целевых значений этого показателя <1,8 ммоль/л, как указано в **рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза**, и <1,5 ммоль/л, как указано в **российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2017 г.** [2, 10]. Однако, как показал анализ вышеупомянутого исследования PROVE IT, только 2/3 пациентов, получающих 80 мг аторвастатина, достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 4-му месяцу терапии [11]. В реальной клинической практике доля пациентов, которые после перенесенного коронарного события достигают целевых уровней ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, еще ниже [12]. Одной из важнейших причин недостижения целей липидснижающей терапии на фоне максимальных доз статинов, является достаточно высокая распространенность тяжелых (в том числе семейных) форм первичной гиперхолестеринемии у пациентов с ОКС [13, 14]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что ранее частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии (СГХС) недооценивалась.

Так, по результатам ретроспективного когортного исследования, проведенного в Швейцарии среди лиц, госпитализированных в связи с ОКС, доля пациентов с определенной/вероятной СГХС и возможной СГХС составила 1,6 и 17,8% соответственно, при оценке по голландским критериям [13]. Эти цифры были закономерно выше у пациентов с ОКС в молодом возрасте (мужчины <55 лет; женщины <60 лет) и составили 4,8% для определенной/вероятной и 47,1% для возможной СГХС. Недавно опубликованные российские данные свидетельствуют о том, что до 10% пациентов, поступающих в стационары в связи с ОКС, имеют уровень ХС ЛНП  $\geq 5$  ммоль/л [14]. В такой ситуации достичь целевых значений показателя ХС ЛНП даже на фоне высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с эзетимибом далеко не всегда возможно. Помимо высокого уровня ХС ЛНП, само наличие семейной гиперхолестеринемии является независимым фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ОКС [15].

Другой причиной недостижения целевых уровней ХС ЛНП является непереносимость статинов, распространенность которой среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), может варьировать от 1,6 до 10,7% [16]. По данным анализа ретроспективной когорты пациентов с ИМ в анамнезе, непереносимость статинов была ассоциирована с повышением относительного риска повторного ИМ и коронарных событий (ИМ и коронарная реваскуляризация) на  $\approx 50\%$  в сравнении пациентами, имеющими высокую приверженность к терапии [16].

Как было показано в исследовании ODYSSEY OUTCOMES, у пациентов, перенесших ОКС и не достигающих целевых показателей атерогенных липопротеинов, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов добавление ингибитора PCSK9 алирокумаба сопровождалось снижением относительного риска крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) на 15% и было ассоциировано со снижением показателя общей смертности. Преимущества алирокумаба были наиболее выражены в подгруппе пациентов, которые исходно, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, имели уровни ХС ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л:

- при анализе первичной конечной точки, запланированном заранее в соответствии со статистическим планом исследования, наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% [относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,87];
- в *post hoc* анализе этой подгруппы получено значимое снижение ОР смерти от ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,98), 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92) и 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,90), соответственно [4].

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES использовали подход с достижением и поддержанием целевого уровня ХС ЛНП 0,39–1,3 ммоль/л, что стало возможно благодаря применению 2 доз алирокумаба (75 и 150 мг) и использо-



ванию алгоритмов как повышения дозы, так и ее снижения, вплоть до заслепленного перехода на плацебо. Такой подход в исследовании был выбран в связи с тем, что в настоящее время недостаточно данных по долгосрочной безопасности очень низких уровней ХС ЛНП [17].

Таким образом, пациенты с недавним ОКС (менее 1 года в анамнезе) и значительно повышенным уровнем ХС ЛНП ( $\geq 2,6$  ммоль/л), несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов, могут получить наибольшие преимущества в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от терапии ингибиторами PCSK9.

## ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

АССЗ занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности пациентов с СД. У лиц, имеющих повышенный уровень ХС ЛНП в сочетании с СД, более высокий абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами с высоким уровнем ХС ЛНП без СД [18]. Статины в высоких или максимально переносимых дозах рекомендованы в качестве первой линии липидснижающей терапии при сочетании СД с АССЗ. В то же время в реальной клинической практике значительная доля пациентов не достигает целей терапии или имеет непереносимость статинов, в связи с чем они получают неадекватные дозы липидснижающих препаратов или прекращают лечение [19]. По данным метаанализа 14 рандомизированных контролируемых исследований, проведенного СТТ Collaboration (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration – Сотрудничество исследователей по изучению липидснижающей терапии), снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами у пациентов с СД не отличалось от снижения риска у пациентов без СД [20]. В то же время, как было продемонстрировано в исследовании IMPROVE IT, пациенты с недавним ОКС и сопутствующим СД имели больше преимуществ от дополнительного снижения ХС ЛНП при добавлении эзетимиба к высокой дозе симвастатина по сравнению с пациентами без СД. Вместе с тем эзетимиб позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 19–23%, что может быть недостаточным для пациентов очень высокого риска, которым обычно требуется снизить ХС ЛНП более чем на 50% для достижения целевого уровня [5]. Из других доступных в России липидснижающих препаратов фибраты не продемонстрировали значимого эффекта на сердечно-сосудистый риск в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД [21, 22].

В этой связи применение ингибиторов PCSK9 среди всех липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, у пациентов с СД и АССЗ, не достигающих цели лечения на максимально переносимых дозах статинов, представляет наибольший интерес. В соответствии с результатами заранее запланированного субанализа исследования FOURIER эффективность ингибитора PCSK9 эволокумаба не зависела от наличия или отсутствия у пациентов со стабильными АССЗ сопутствующего СД. В то же время име-

лась тенденция к большему снижению абсолютного риска крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД [2,7% (95% ДИ 0,7–4,8) vs 1,6% (95% ДИ 0,1–3,2) снижения частоты первичной конечной точки] [6].

В субанализе исследования ODYSSEY OUTCOMES изучали влияние терапии алирокумабом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с недавним ОКС в зависимости от степени нарушения углеводного обмена при включении в исследование (нормогликемия, предиабет, СД) [23]. Данный субанализ был запланирован заранее, оценку степени нарушения углеводного обмена и подтверждение случаев впервые выявленного СД проводили проспективно, в соответствии со строго определенными критериями. По результатам субанализа было показано:

1. Пациенты с СД, перенесшие ОКС, имеют более высокий риск крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) по сравнению с пациентами без СД.

2. Терапия алирокумабом на фоне максимально переносимых доз статинов у пациентов с СД сопровождалась:

- снижением относительного риска МАСЕ на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,97). При этом снижение ОР значимо не отличалось у пациентов с различной степенью нарушений углеводного обмена ( $p_{interaction} = 0,98$ );
- в 2 раза большим ( $p_{interaction} = 0,0019$ ) снижением абсолютного риска МАСЕ (–2,3%) по сравнению с пациентами с предиабетом (–1,2%) или нормогликемией (–1,2%).

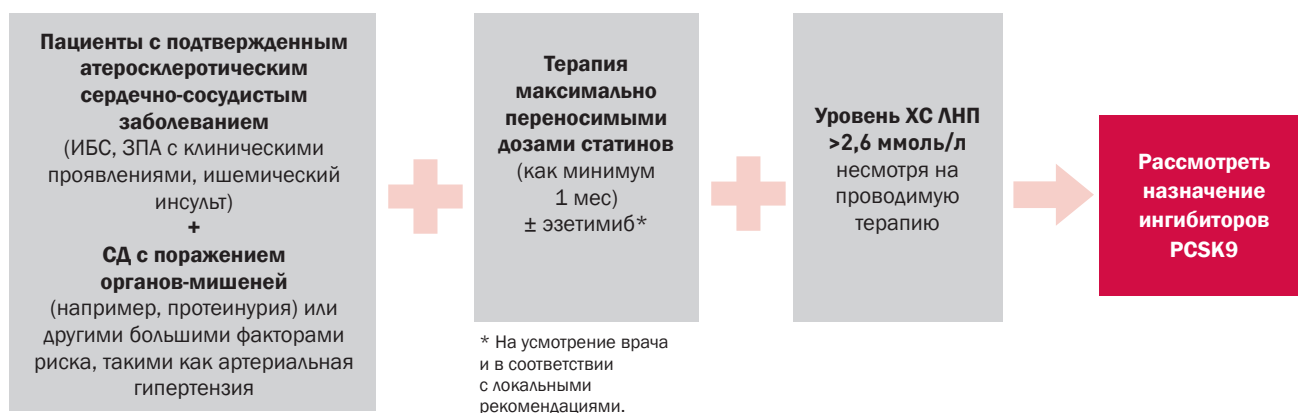
По результатам представленного субанализа, терапия ингибитором PCSK9 у пациентов с СД и АССЗ имела профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, за исключением реакций в месте введения. При этом не отмечено повышения риска развития новых случаев СД у пациентов без СД при включении в исследование и ухудшения контроля гликемии у пациентов с установленным диагнозом СД [23].

Таким образом, из всех липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с СД и АССЗ является в настоящее время наиболее перспективным в отношении как достижения целей терапии и улучшения прогноза, так и безопасности. По мнению международных экспертов, терапия ингибиторами PCSK9 должна быть рассмотрена у пациентов с СД и АССЗ при уровне ХС ЛНП  $>2,6$  ммоль/л, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах  $\pm$  эзетимиб (рис. 2).

## ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ PCSK9

В соответствии с действующими нормами и правилами системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации на сегодняшний день существуют следующие возможности по обеспечению пациентов препаратами из группы ингибиторов PCSK9:

- лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях;
- лекарственное обеспечение в условиях дневного стационара.



**Рис. 2.** Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с сахарным диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адаптировано из [5]  
СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевания периферических артерий; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

### Лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях

I. Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств федерального бюджета («федеральная льгота»).

В соответствии с Федеральным Законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 07.03.2018) "О государственной социальной помощи" к полномочиям Российской Федерации в области оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, переданным для осуществления органам государственной власти субъектов Российской Федерации, относятся полномочия по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами для медицинского применения. Средства на осуществление данных полномочий предусматриваются в виде субвенций из федерального бюджета.

Право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют, в том числе, следующие категории граждан: инвалиды и дети-инвалиды.

Правительство Российской Федерации утверждает перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, которыми осуществляется обеспечение данной категории граждан. Данный перечень утвержден Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

На данный момент в соответствии с утвержденными процедурами Комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, принято положительное решение о включении лекарственных препаратов алирокумаб и эволокумаб в проект перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, на 2019 год.

Таким образом, после вступления в силу данного перечня, начиная с 2019 год, пациенты с установленной инвалидностью будут иметь право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами алирокумаб и эволокумаб за счет средств федерального бюджета (ОНЛС).

II. Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств субъекта РФ («региональная льгота»).

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» в перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (так называемые региональные льготники), в том числе включены пациенты с ИМ (первые 6 мес), которые обеспечиваются **лекарственными средствами, необходимыми для лечения данного заболевания**, а также пациенты с СД, инвалиды I группы и неработающие инвалиды II группы, которые имеют право на льготное обеспечение **всеми лекарственными средствами** [24].

**Обеспечение лекарственными препаратами данной категории пациентов** происходит в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно, – **осуществляется за счет бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации** (Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов») [25].

**Территориальная программа** государственных гарантий бесплатного оказания населению каждого субъекта Российской Федерации в части определения порядка и усло-

вий оказания медицинской помощи (далее – ТПГГ) **должна включать перечень лекарственных препаратов**, отпускаемых населению в соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (далее – Перечень РЛО) (Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов») [25].

Анализ ТПГГ показывает, что **большинство регионов формируют Перечни РЛО с учетом лекарственных препаратов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов** для медицинского применения на 2018 г. (далее – Перечень ЖНВЛП), утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2017 № 2323-р [26].

Так, например, в Постановлении Правительства Московской области от 19.12.2017 № 1079/46 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 годов» указано, что *«За счет бюджетных ассигнований бюджета Московской области осуществляется обеспечение лекарственными препаратами в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, с учетом лекарственных препаратов, предусмотренных перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждаемым Правительством Российской Федерации»*, а ТПГГ Новосибирской области на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг. (утверждена Постановлением Правительства Новосибирской области от 27.12.2017 № 470-п) устанавливает *«перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, сформированный в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предназначенных для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях»*.

Лекарственные препараты алирокумаб и эволюкумаб включены в Перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2018 г., утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2017 № 2323-р., и разработаны специально для длительного применения в амбулаторных условиях [26]. Так, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт® «пациент может вводить препарат Пралуэнт® самостоятельно» [27].

Таким образом, учитывая наличие ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволюкумаб) в Перечне ЖНВЛП на 2018 г., данные препараты включены в территориальные перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные

средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (перечни РЛО) в большом количестве субъектов Российской Федерации.

В соответствии с утвержденными перечнями органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения уполномочены осуществлять расчет текущей потребности в лекарственном обеспечении при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, а также осуществлять организацию закупок для лекарственного обеспечения данных категорий пациентов.

Важно отметить роль стандартов оказания медицинской помощи при назначении и выписывании лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов. Так, в соответствии с приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» назначение и выписывание лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарственных препаратов со скидкой, при оказании им первичной медико-санитарной помощи осуществляется медицинским работником в случаях типичного течения заболевания пациента исходя из тяжести и характера заболевания, **согласно утвержденным в установленном порядке стандартам медицинской помощи** [28].

На данный момент отсутствуют утвержденные стандарты первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца, первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии. Стандарты специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном ИМ утверждены в 2015 г. Таким образом, препараты из группы ингибиторов PCSK9 на сегодняшний день не включены в стандарты медицинской помощи, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

В соответствии с приказом Минздрава России от 20.21.2012 № 1175н при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации осуществляется назначение и выписывание лекарственных препаратов: не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям [27]. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии.

Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации утвержден приказом Минздравсоцразвития от 05.05.2012 № 502н, в соответствии с которым в целях мониторинга безопасности лекарственных препаратов врачебная комиссия направляет сообщение в Федеральную службу по надзору сфере здравоохранения о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе послуживших основанием для назначения лекарственных препаратов при наличии индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям [29].



В случае необходимости дополнительного обследования в диагностически сложных случаях, а также нетипичного течения заболевания и (или) отсутствия эффекта от проводимого лечения пациент может быть направлен в федеральные медицинские организации для оказания специализированной медицинской помощи в соответствии с Порядком, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.12.2014 № 796н [30].

В ТПГГ бесплатного оказания населению также могут устанавливаться нормы по обеспечению лекарственными препаратами граждан по жизненным показаниям. Так, например, в ТПГГ Свердловской области на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг. (Постановление Правительства Свердловской области от 21.12.2017 № 1006-ПП) указано, что «По жизненным показаниям обеспечение лекарственными препаратами граждан в рамках предоставления мер социальной поддержки, предусмотренных Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890, осуществляется по решению комиссии Минздрава Свердловской области по оценке обоснованности назначения жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в порядке, установленном Минздравом Свердловской области, на основании решения врачебной комиссии медицинской организации».

### Лекарственное обеспечение в условиях дневного стационара

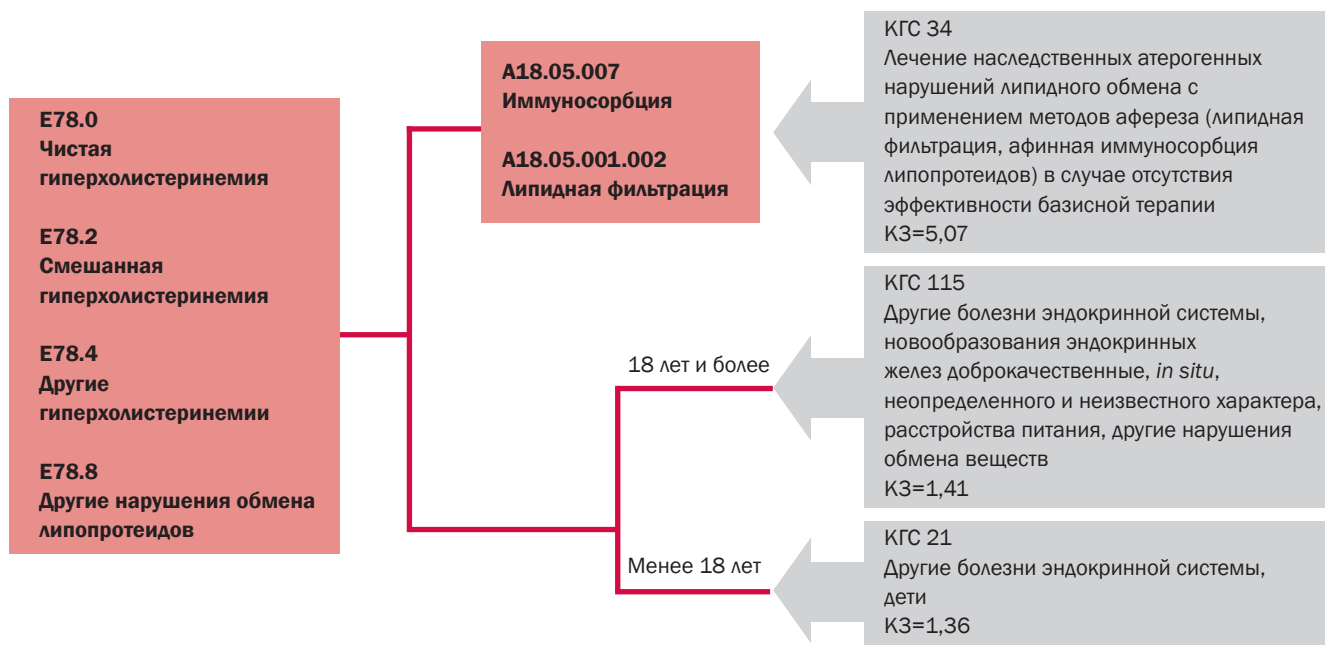
В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» при оказании в рамках Программы первичной медико-санитарной помощи **в условиях дневного стационара** осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в Перечень ЖНВЛП [25].

Оплата стоимости законченного случая осуществляется в соответствии с **генеральным тарифным соглашением в системе обязательного медицинского страхования граждан**, утверждаемым субъектами Российской Федерации с учетом методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (далее – Рекомендации), одобренных решением рабочей группы Министерства здравоохранения Российской Федерации по подготовке методических рекомендаций по реализации способов оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и направленных в субъекты Российской Федерации (совместное письмо от 21.11.2017 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/10/2-8080 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 13572/26-2/и).

На рис. 3 представлена рекомендуемая Рекомендациями схема выбора клинико-статистической группы (КСГ) и соответствующего коэффициента затратоемкости (КЗ) для расчета стоимости законченного случая лечения пациентов с диагнозами: Е78.0 «Чистая гиперхолестеринемия», Е78.2 «Смешанная гиперлипидемия», Е78.4 «Другие гиперлипидемии», Е78.8 «Другие нарушения обмена липопротеидов».

В случае использования дорогостоящих медикаментов из Перечня ЖНВЛП методическими рекомендациями предусмотрено выделение подгрупп в составе стандартных КСГ их применение для оплаты медицинской помощи данной категории пациентов.

Кроме того, в рамках работы по актуализации модели КСГ рабочей группой по подготовке методических рекомендаций по реализации способов оплаты медицинской помощи на базе ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации рассматриваются предложения о внесении изменений в КСГ и соответствующий тариф оплаты закон-



**Рис. 3.** Рекомендуемая схема выбора клинико-статистической группы и соответствующего коэффициента затратоемкости для расчета стоимости законченного случая лечения пациентов с нарушениями липидного обмена

ченного случая за счет средств обязательного медицинского страхования (<https://rosmedex.ru/somp/ksg/>).

По данным отечественного фармакоэкономического исследования [31], даже без учета затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений месячный курс терапии с применением процедуры афереза (159 334 руб.) более чем в 5 раз дороже, чем при лечении алирокумабом. При этом коэффициент сердечно-сосудистых осложнений в группе алирокумаба составляет 0,48 и 0,94 в группе текущей терапии (применение афереза).

Таким образом, в настоящее время сложилось четкое представление о том, что терапия ингибиторами PCSK9 имеет наибольшие преимущества у пациентов так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, среди которых прежде всего следует выделить лиц с недавним (менее 1 года) ОКС и наличием дополнительных факторов, повышающих степень риска (например, семейная гиперхолестеринемия), а также лиц с СД в сочетании с АССЗ. Эта позиция, изначально основанная на мнении экспертов, подтверждена данными крупных рандомизированных исследований. С точки зрения современных возможностей

обеспечения данными препаратами применительно к российским условиям, ингибиторы PCSK9 в указанных выше группах пациентов могут быть рассмотрены в 2 ситуациях:

1. Нетипичное течение заболевания.
  - Недостижение целевых показателей ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов ± эзетимиб.
  - Наличие признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события) несмотря на достижение целей липид-снижающей терапии (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов) на фоне статинов ± эзетимиб.

2. Наличие индивидуальной непереносимости текущей терапии.

Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Журавлева Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы  
E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

**Кокушкин Константин Александрович** – директор ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Прокофьев Алексей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, директор центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Сереброва Светлана Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Кукушкин Герман Владимирович** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Лазарева Наталья Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abifadel M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 34, N 2. P. 154.
2. Catapano A.L. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 39. P. 2999–3058.
3. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 4. CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.
4. Gabriel Steg on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (March 10, 2018). Orlando (Florida), USA. URL: <https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron>. (date of access March 14, 2018).
5. Landmesser U. et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 14. P. 1131–1143.



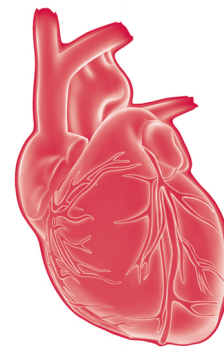
- Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P. et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. P. 941–950.
- Jernberg T. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 19. P. 1163–1170.
- Cannon C.P. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 15. P. 1495–1504.
- Cannon C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 3. С. 5–22.
- Wiviott S.D. et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46, N 8. P. 1411–1416.
- Reiner Ž. et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 246. P. 243–250.
- Nanchen D. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 36. P. 2438–2445. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv289>.
- Ежов М.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома) // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018. № 1. С. 47–57.
- Rallidis L.S. et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 249. P. 17–21.
- Serban M.C. et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69, N 11. P. 1386–1395.
- Schwartz G.G. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168, N 5. P. 682–689.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. P. 434–444.
- Gyberg V. et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14, N 1. P. 133.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 117–125.
- ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. III, Leiter L.A. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1563–1574.
- Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J. et al.; Field Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1849–1861.
- Ray K.K. et al. Presented at ADA 2018. ePoster presentation number: 6-LB. URL: [https://plan.core-apps.com/tristar\\_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb](https://plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb). (date of access July 6, 2018)
- Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (с изменениями и дополнениями)» // *Собрание законодательства РФ.* 1994. № 15, ст. 1791; *Российские вести.* № 148. 10.08.1994.
- Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». Текст постановления опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 12 декабря 2017 г., в Собрании законодательства Российской Федерации от 18 декабря 2017 г. № 51, ст. 7806.
- Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год». Текст распоряжения опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 25.10.2017г., в Собрании законодательства Российской Федерации от 30 октября 2017г. № 33, ст.6551.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.
- Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 21.04.2016) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.06.2013 № 28883) // *Российская газета.* № 142, 03.07.2013.
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. Приказа Минздрава РФ от 02.12.2013 N 886н). Номер регистрации в Минюсте:24516 от 06.2012 // *Российская газета.* № 141, 22.06.2012.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи». Зарегистрирован в Минюсте РФ 02.02.2015 г., № 35821. «Официальный интернет-портал правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 04.02.2015 // *Российская газета.* № 30, 13.02.15.
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском // *Клин. фармакол. и тер.* 2018. Т. 27, № 1. С. 90–96.

## REFERENCES

- Abifadel M., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34 (2): 154.
- Catapano A.L., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
- Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.

4. Gabriel Steg on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (March 10, 2018). Orlando (Florida), USA. URL: <https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron>. (date of access March 14, 2018).
5. Landmesser U., et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018; 39 (14): 1131–43.
6. Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P., et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941–50.
7. Jernberg T., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36 (19): 1163–70.
8. Cannon C.P., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350 (15): 1495–504.
9. Cannon C.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372 (25): 2387–97.
10. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2017; (3): 5–22. (in Russian)
11. Wiviott S.D., et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (8): 1411–6.
12. Reiner Ž., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 243–50.
13. Nanchen D., et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015; 36 (36): 2438–45. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv289>.
14. Ezhov M.V., et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemias]*. 2018; (1): 47–57. (in Russian)
15. Rallidis L.S., et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 17–21.
16. Serban M.C., et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (11): 1386–95.
17. Schwartz G.G., et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014; 168 (5): 682–9.
18. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434–44.
19. Gyberg V., et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14 (1): 133.
20. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–25.
21. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. III, Leiter L.A., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–74.
22. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., et al.; Field Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–61.
23. Ray K.K., et al. Presented at ADA 2018. ePoster presentation number: 6-LB. URL: [https://plan.core-apps.com/tristar\\_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb](https://plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb). (date of access July 6, 2018)
24. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994. No. 890 «On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health facilities with medicines and medical products (with amendments and additions)». Collection of Legislation of the Russian Federation. 1994, No. 15, art.1791; Russian News. No. 148, 10.08.1994. (in Russian)
25. Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No. 1492 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020». The text of the resolution was published on the «Official Internet Portal of Legal Information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) on December 12, 2017, in the Legislative Assembly of the Russian Federation of December 18, 2017, No. 51, art. 7806. (in Russian)
26. Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 No. 2323-r «On the approval of the list of vital and most important medicines for 2018». The text of the order is published on the «Official Internet Portal of Legal Information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) on October 25, 2017, in the Legislative Assembly of the Russian Federation of October 30, 2017. No. 33, st. 6551. (in Russian)
27. Instructions for the medical use of the medicinal product Praluent. Registration certificate LP-004078 от 16.01.2017. (in Russian)
28. Order No. 1175n of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 (Edited on 21.04.2016) «On approval of the procedure for prescribing and prescribing medicinal products, as well as forms of prescription forms for medicinal products, procedures for processing these forms, recording and storing them» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 25.06.2013 N 28883). *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 142, 03.07.2013. (in Russian)
29. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 5, 2012 No. 502n «On the approval of the procedure for the establishment and activities of the medical commission of a medical organization» (in the edict of the RF Ministry of Health Order No. 886n of 02.12.2013). Registration number in the Ministry of Justice: 24516 from 06.2012. *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 141, 22.06.2012. (in Russian)
30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 2, 2014 No. 796n «On approval of the Regulations on the organization of specialized, including high-tech, medical care». Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on February 02, 2015, No. 35821. «Official Internet portal of legal information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 04.02.2015. *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 30, 13.02.15. (in Russian)
31. Zyryanov S.K., D'yakov I.N. The predicted economic benefit of using alirocumab in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2018; 27 (1): 90–6. (in Russian)

# Роль катестатина в формировании суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью



Губарева Е.Ю.<sup>1</sup>,  
Крюков Н.Н.<sup>1</sup>,  
Губарева И.В.<sup>1, 2</sup>,  
Желтякова О.В.<sup>2</sup>,  
Мартыненко И.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
<sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО «РЖД»»  
<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»

**Цель** исследования – изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) разного сердечно-сосудистого риска и оценить его взаимосвязь с показателями суточного мониторинга артериального давления (АД).

**Материал и методы.** Обследованы 142 мужчин в возрасте 30–50 лет, которые были распределены на группы: 1-я группа ( $n=16$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2-я группа ( $n=63$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе высокого риска ССО, 3-я группа ( $n=26$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе очень высокого риска. Группа контроля – здоровые мужчины с нормальным АД ( $n=37$ ). Определяли плазменный катестатин (нг/мл), проводили суточное мониторирование АД.

**Результаты.** Статистически значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено, но выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у пациентов с ГБ. Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ в группе пациентов высокого риска ССО: ТЗСЛЖс ( $r=0,291$ ;  $p=0,028$ ) и МЖПс ( $r=0,275$ ;  $p=0,038$ ). Проанализировав утренний подъем АД по Карио, мы обнаружили статистически значимые различия между пациентами 2-й и 3-й групп ( $p<0,05$ ). Внутривнутригрупповой анализ выявил положительные корреляции плазменного катестатина и утреннего подъема по Карио в группе контроля ( $r=0,340$ ;  $p=0,039$ ) и группе пациентов с ГБ среднего риска ССО ( $r=0,340$ ;  $p=0,039$ ). Получена статистически достоверная взаимосвязь у пациентов с суточным индексом ДАД non-dipper: в сравнении с группой контроля пациенты с ГБ и очень высоким риском ССО имели более низкую концентрацию катестатина ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска. Предполагается, что катестатин участвует в формировании суточного профиля АД у пациентов с ГБ.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С.41–50.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13003

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## The catestatin role in the formation of arterial pressure circadian profile in patients with essential hypertension

Gubareva E. Yu.<sup>1</sup>, Kryukov N. N.<sup>1</sup>, Gubareva I. V.<sup>1, 2</sup>,  
Zheltyakova O. V.<sup>2</sup>, Martynenko I. D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Road Clinical Hospital at the station of Samara, JSC Russian Railways

<sup>3</sup> V.I. Ulyanov (Lenin) Saint-Petersburg State Electrotechnical University "LETI"

The **aim** of research is to study plasma catestatin features in patients with essential hypertension (EH) of different cardiovascular risk and to assess its relationship with the indicators of daily monitoring of arterial pressure (AP).

**Materials and methods.** The study involved 142 men in age 30–50 years, they were divided into groups: group 1 ( $n=16$ ) – patients with EH referred to the group of average risk of developing cardiovascular complications (CVC), group 2 ( $n=63$ ) patients with EH assigned to a group of high risk of CVC, group 3 ( $n=26$ ) – patients with EH referred to the group of very high risk. The group of control included healthy men with normal blood pressure ( $n=37$ ). Plasma catestatin (ng/ml) was determined, daily blood pressure monitoring was performed.

**The results.** No statistically significant differences between the studied groups were identified, but a pattern of catestatin concentration decrease was revealed as an increase of CVC risk in patients with EH. Catestatin correlations with the parameters of echocardiography were obtained in patients with the high risk of CVC: PWT(S) ( $r=0.291$ ;  $p=0.028$ ) and IVS(S) ( $r=0.275$ ;  $p=0.038$ ). After analyzing the Kario morning AP surge we found statistically significant differences between patients of the groups 2 and 3 ( $p<0.05$ ). Intragroup analysis revealed positive correlations of plasma catestatin and the Kario morning BP surge in the group of control ( $r=0.340$ ;  $p=0.039$ ) and in the group of patients with EH of average risk of CVC ( $r=0.340$ ;  $p=0.039$ ). A statistically significant relationship was obtained in patients with the daily diastolic AP index non-dipper: compared with the control group, patients with EH and a very high risk of CVC had a lower concentration of catestatin ( $p<0.05$ ).

**Ключевые слова:**  
гипертоническая  
болезнь, катестатин,  
суточное  
мониторирование  
артериального  
давления

**Keywords:**  
essential  
hypertension,  
catestatin, daily  
monitoring of blood  
pressure



**Conclusion.** The results confirm the hypothesis that the reduction of catestatin in patients with EH is associated with the progression of EH and cardiovascular risk increasing. It is assumed that catestatin is involved in the formation of the daily profile of AP in patients with EH.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 41–50.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13003

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление  
 АГ – артериальная гипертензия  
 АК – аортальный клапан  
 Вар ДАД – вариабельность диастолического артериального давления  
 Вар САД – вариабельность систолического артериального давления  
 ГБ – гипертоническая болезнь  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ИВ САД – индекс времени систолического артериального давления  
 ИВ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИОТЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка  
 КДР – конечно-диастолический размер  
 КДО – конечно-диастолический объем  
 КИМ ОСА – комплекс «интима–медиа» в общей сонной артерии  
 КСР – конечно-систолический размер  
 КСО – конечно-систолический объем

ЛП – левое предсердие  
 МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу  
 МЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу  
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
 ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка  
 ПЖ – правый желудочек  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СИ – суточный индекс  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу  
 ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу  
 ФВ – фракция выброса  
 ФУ – фракция укорочения  
 ХС – общий холестерин  
 ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
 ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности

**Г**ипертоническая болезнь (ГБ) по-прежнему остается одной из значимых медико-социальных проблем. Данные российского исследования ЭССЕ на примере изучения ситуации в 9 регионах свидетельствуют о высокой распространенности ГБ, превышающей 40% [1], что соответствует первому месту в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Между АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) выявлена прямая закономерность: 7,6 млн ранних смертей, 54% инсультов и 47% острых коронарных событий взаимосвязаны с повышением АД [2].

В 2003 г. введено понятие общего сердечно-сосудистого риска и отмечена его значимость в диагностике и лечении ГБ [3]. Стратификация ССО основана на том факте, что лишь у небольшой части популяции ГБ характеризуется только повышением АД, у большинства пациентов имеются и другие сердечно-сосудистые факторы риска.

Постоянно ведется поиск новых биомаркеров, рутинное определение которых улучшило бы диагностику артериальной гипертензии (АГ) и стратификацию риска развития ССО у больных ГБ. Исследования демонстрируют обратную корреляцию плазменных уровней пептида катестатина, обладающего антигипертензивным, вазодилаторным, ангиогенным и антиапоптотическим действием, с фенотипом АГ [4–10]. Обсуждается его патогенетическая роль в развитии ГБ и возможное использование в качестве маркера стратификации сердечно-сосудистого риска.

**Цели** исследования – изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с ГБ разного сердечно-сосудистого риска и оценить его взаимосвязи с показателями суточного мониторирования АД.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с ГБ, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC–2013 [3] обследованы и включены в исследование 142 пациента мужского пола в возрасте 30–50 лет, поступивших с марта 2017 г. по апрель 2018 г. в кардиологическое отделение с центром артериальной гипертензии НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО «РЖД»».

Пациенты были распределены в группы: 1-я группа ( $n=16$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе среднего риска развития ССО, 2-я группа ( $n=63$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе высокого риска развития ССО, 3-я группа ( $n=26$ ) – пациенты с ГБ, отнесенные к группе очень высокого риска развития ССО. В группу контроля включили репрезентативных по возрасту практически здоровых мужчин с нормальным АД ( $n=37$ ).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. У больных 3-й группы длительность ГБ дольше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Пациенты в исследуемых группах получали сопоставимое лечение.



**Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=26)	Группа контроля (n=37)
Возраст, годы	35,94±5,73	43,48±5,86 <sup>*,**</sup>	44,00±5,66 <sup>*,**</sup>	38,76±6,27
Курение, %	42,9	55,4	56,5	42,1
Отягощенная наследственность, %	36,3	51,9	45	52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,68±4,11	28,61±3,99 <sup>*</sup>	29,93±6,20 <sup>*</sup>	25,71±3,73
САД ср., мм рт.ст.	127,06±7,67 <sup>*</sup>	126,02±10,66 <sup>*</sup>	134,68±11,55 <sup>*,#,#</sup>	116,95±7,16
ДАД ср., мм рт.ст.	79,5±8,61	82,16±8,29 <sup>*</sup>	86,95±8,70 <sup>*,#,#</sup>	76,57±6,38
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	90,33±15,11	116,79±33,83 <sup>*,**</sup>	124,50±33,17 <sup>*,#</sup>	90,29±19,50
ИОТЛЖ	0,34±0,04	0,39±0,07 <sup>*,**</sup>	0,44±0,07 <sup>*,#,#</sup>	0,35±0,05
Толщина КИМ ОСА справа, мм	0,76±0,11 <sup>*</sup>	0,95±0,19 <sup>**</sup>	1,01±0,22 <sup>*,#</sup>	0,89±0,22
Толщина КИМ ОСА слева мм	0,78±0,12	0,98±0,22 <sup>*,**</sup>	1,01±0,26 <sup>*,#</sup>	0,88±0,22
СКФ, СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102,6±12,04	98,13±13,19 <sup>**</sup>	104,24±8,05 <sup>#</sup>	102,08±10,88
СКФ, MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	97,73±13,45	95,69±14,76	103,60±12,24 <sup>#</sup>	98,76±12,89
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	111,60±12,73	106,60±17,47	116,46±16,97 <sup>#</sup>	107,39±11,15
Микроальбуминурия, мг/мл	1,67±4,66	4,74±17,39	9,71±21,00	5,84±19,77
ХС общий, ммоль/л	4,67±1,16	5,39±1,08 <sup>**</sup>	5,33±1,18	5,27±1,27
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04±1,43	3,75±1,16 <sup>**</sup>	3,64±1,16	3,60±1,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,29	1,13±0,37	1,13±0,36	1,15±0,33
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,77	1,85±1,00	1,88±1,00	1,60±0,94
Индекс атерогенности	4,03±1,33	4,02±1,41	4,03±1,69	3,87±1,52
Глюкоза, ммоль/л	5,47±0,51	5,59±0,63	6,01±1,77	5,41±0,47
Калий, ммоль/л	4,64±0,45	4,43±0,42	4,44±0,49	4,49±0,30
Натрий, ммоль/л	140,80±1,93	140,33±2,24 <sup>*</sup>	140,47±1,46	141,44±2,29
Хлориды, ммоль/л	106,91±2,84	107,08±2,19	105,79±2,67	106,96±2,12
Магний, ммоль/л	0,84±0,07	0,87±0,08	0,86±0,1	0,85±0,03
Катестатин, нг/мл	10,56±6,15	9,18±4,23	8,67±4,06	8,86±5,62

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–8: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группой контроля и группами больных; \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 2-й группами пациентов; # – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 1-й и 3-й группами; ## – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между 2-й и 3-й группами пациентов. Расшифровка аббревиатур дана в начале статьи.

**Критерии включения в исследование:** мужской пол, возраст 30–50 лет, диагноз «гипертоническая болезнь» и согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** пациенты моложе 30 и старше 50 лет, вторичная АГ, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 мес перед обследованием, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии, кардиомиопатии, фибрилляция предсердий, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные), хроническая болезнь почек III–V стадии и почечная недостаточность, сахарный диабет, нейроэндокринные опухоли, диффузно-токсический зоб, гиперпаратиреоз, артрит (системный ревматоидный, гигантоклеточный), синдром системно-воспалительного ответа, хронический атрофический гастрит, панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность, хронические заболевания легких и отказ от участия в исследовании.

Катестатин определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов RayBiotech (США), концентрацию выражали в нанogramмах на миллилитр (нг/мл).

В соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) в положении лежа, после 10-минутного пребывания в покое проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) (табл. 2) [11].

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью монитора носимого суточного наблюдения автоматического измерения АД и частоты пульса BPLab (Нижний Новгород), рекомендованного экспертами ESH и позволяющего использовать осциллометрический метод измерения АД.

СМАД начиналось в период между 9 и 11 ч утра, процедура длилась не менее 24 ч (24,3±0,7 ч). За дневной и ночной периоды принимались интервалы с 6:00 до 22:00 и с 22:00 до 6:00 соответственно. Интервал между измерениями в дневное время (с 7 до 23 ч) – 30 мин, в ночное время (с 23 до 7 ч) – 60 мин.

Таблица 2. Данные эхокардиографии пациентов

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=26)	Группа контроля (n=37)
ЛП, мм	36,94±3,53	37,63±3,24*	38,79±5,29*	35,73±3,11
КСР, мм	33,19±3,39	33,92±2,90*	32,96±3,28	32,38±2,18
КДР, мм	51,81±3,17	52,05±3,99*	50,92±3,66	50,38±3,23
КСО, мл	46,36±10,37	47,92±10,07*	45,64±10,86	42,42±6,72
КДО, мл	129,71±19,29	131,15±23,51*	126,86±20,91	120,64±17,87
УО, мл	82,33±13,92	83,19±15,75	79,96±15,46	77,92±13,14
ФВ, %	64,69±6,73	63,65±3,61	64,16±5,43	64,73±3,40
ФУ, %	35,63±4,91	34,83±2,81	34,79±4,84	35,57±2,70
ТЗСЛЖс, мм	12,81±1,56	13,87±1,49* <sup>**</sup>	14,46±1,47* <sup>.#</sup>	12,78±0,98
ТЗСЛЖд, мм	8,63±0,81	10,10±1,78* <sup>**</sup>	11,04±1,99* <sup>.#,##</sup>	8,70±1,15
МЖПс, мм	12,94±1,57	14,02±1,57* <sup>**</sup>	14,33±1,74* <sup>.#</sup>	12,91±1,09
МЖПд, мм	8,81±0,91	10,19±1,98* <sup>**</sup>	10,90±2,05* <sup>.#</sup>	8,76±1,19
ММЛЖ	182,30±39,68	240,17±79,32* <sup>**</sup>	260,26±88,18* <sup>.#</sup>	178,75±42,39
ИММЛЖ	90,33±15,11	116,79±33,83* <sup>**</sup>	124,50±33,17* <sup>.#</sup>	90,29±19,50
ИОТ ЛЖ	0,34±0,04	0,39±0,07* <sup>**</sup>	0,44±0,07* <sup>.#,##</sup>	0,35±0,05
Е/А	1,61±0,35	1,21±0,43* <sup>**</sup>	1,17±0,38* <sup>.#</sup>	1,52±0,42
Фиброзное кольцо аорты, мм	21,86±1,51	21,52±2,91	22,05±0,78	21,64±0,82
Аорта, мм	34,07±3,89	34,84±3,13	34,92±4,88	33,89±3,54
АК, мм рт.ст.	7,00±1,83	7,72±1,18	7,75±1,48	7,52±1,42
ПЖ, мм	24,06±2,05	24,02±1,51*	24,75±3,04*	23,35±0,82
Легочная артерия, мм	26,19±2,37	27,10±2,20	27,38±2,67	26,24±2,01
Легочная артерия, мм рт.ст.	22,33±1,15	22,33±2,66	22,50±10,85	17,20±8,32

Анализировалась степень ночного снижения АД в процентном отношении к соответствующему дневному показателю – суточный индекс (СИ), который рассчитывали по формуле:  $СИ = (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) \times 100\% / АД_{\text{день}}$ . По степени ночной редукции АД больные составили группы dipper (нормальное физиологическое снижение АД в пределах 10–20%), non-dipper (снижение АД 0–10%), night-peaker (ночное повышение АД), over-dipper (снижение АД >20%).

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Анализ данных выполняли с помощью статистического пакета Statistica 7.0 и SPSS 11.5. Результаты обрабатывали с применением методов параметрической и непараметрической статистики [12]. Перед проведением статистического анализа данных оценивали форму распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Распределение большинства изучаемых показателей в выборке соответствовало нормальному закону распределения, при выявлении отклонений от него применяли ранговые методы анализа данных.

Сравнения количественных показателей в исследуемых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела–Уоллиса. U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона использовался для сравнения 2 групп, исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Критическим значением уровня значимости принимали  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты 1-й группы имели наибольший уровень катестатина плазмы (см. табл. 1) в сравнении с контрольной и другими исследуемыми группами. Межгрупповое сравнение плазменного уровня катестатина пациентов исследуемых групп и группы контроля различий не выявило ( $p>0,05$ ).

Обсуждая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить, что известные научные публикации по изучению катестатина у больных ГБ противоречивы.

D.T. O'Connor и соавт. выявили снижение плазменных концентраций катестатина у пациентов с ГБ и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ( $p=0,024$ ). У здоровых лиц со сходными показателями АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже по сравнению со здоровыми лицами без особенностей анамнеза [13].

L. Meng и соавт. получили противоположный результат: у пациентов с ГБ по сравнению с группой контроля плазменные уровни катестатина были значимо выше ( $p<0,01$ ). В сравнении с группой контроля у пациентов с ГБ отношение катестатина к норэпинефрину значимо ниже, чем у пациентов с ГБ. У пациентов с ГБ и гипертрофией левого желудочка концентрация катестатина была ниже по сравнению с пациентами с ГБ и без ГЛЖ ( $p<0,01$ ) [14].

**Таблица 3.** Данные суточного мониторинга артериального давления пациентов

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=26)	Группа контроля (n=37)
САД ср. день, мм рт.ст.	127,06±7,67*	126,02±10,66*	134,68±11,55 <sup>*,###</sup>	116,95±7,16
САД ср. ночь, мм рт.ст.	113,25±13,50*	111,49±10,52*	123,45±12,73 <sup>*,###</sup>	104,76±10,43
ИБ САД сутки	29,01±29,28*	18,32±21,62*	35,69±23,79 <sup>*,###</sup>	4,40±12,22
ИБ САД день	15,26±18,33*	14,82±19,70*	31,05±26,95 <sup>*,###</sup>	2,21±8,60
ИБ САД ночь	34,53±36,30*	22,39±28,37*	51,99±32,22 <sup>*,###</sup>	8,30±19,28
Вар САД день	12,07±5,02*	11,41±3,30*	12,67±2,94*	9,03±2,20
Вар САД ночь	9,73±3,20	9,80±2,59	9,33±3,15	9,56±2,27
Степень ночного снижения САД, мм рт.ст.	11,19±9,05	11,33±6,29	9,10±5,97	10,59±6,12
ДАД ср. день, мм рт.ст.	79,5±8,61	82,16±8,29*	86,95±8,70 <sup>*,###</sup>	76,57±6,38
ДАД ср. ночь, мм рт.ст.	69,06±9,71	71,28±8,05*	76,05±18,47*	66,76±8,23
ИБ ДАД сутки	20,64±20,10*	26,32±22,04*	40,48±26,69 <sup>*,###</sup>	9,26±16,66
ИБ ДАД день	20,71±19,46*	27,69±24,65*	38,50±25,55 <sup>*,#</sup>	8,22±14,78
ИБ ДАД ночь	18,02±27,26	23,22±25,54*	43,40±32,65 <sup>*,###</sup>	10,35±21,48
Вар ДАД день	10,60±1,90*	9,59±2,12*	11,29±2,74 <sup>*,###</sup>	8,64±2,09
Вар ДАД ночь	8,53±2,92	8,20±2,14	8,43±2,93	7,78±1,88
Степень ночного снижения ДАД, мм рт.ст.	12,94±9,15	12,98±7,37	10,76±5,49	12,78±6,95
Пульсовое давление ср., мм рт.ст.	47,06±9,10*	42,87±7,89	47,50±9,62 <sup>*,###</sup>	39,86±7,26
Утренний подъем по Карио, мм рт.ст.	7,08±10,42	10,92±12,23	3,00±8,29 <sup>##</sup>	6,08±9,99
Индекс площади САД сутки, мм рт.ст.	42,64±58,69	40,26±70,61*	97,50±70,61 <sup>*,###</sup>	11,14±52,45
Индекс площади ДАД сутки, мм рт.ст.	29,73±33,76	33,20±36,92*	84,83±85,67 <sup>*,###</sup>	10,38±33,17
Индекс площади САД день, мм рт.ст.	18,32±38,34*	22,25±49,61*	47,74±76,49*	2,38±10,86
Индекс площади ДАД день, мм рт.ст.	18,96±22,82*	22,72±27,84*	56,50±59,90 <sup>*,###</sup>	4,87±13,97
Индекс площади САД ночь, мм рт.ст.	24,25±29,61	17,99±34,54	49,86±70,25 <sup>*,###</sup>	8,79±41,83
Индекс площади ДАД ночь, мм рт.ст.	10,63±15,47	10,40±16,41	28,29±38,33 <sup>*,###</sup>	5,54±19,51
Нормированный индекс площади САД сутки, мм рт.ст.	0,82±0,98	1,59±2,72	2,71±2,23 <sup>*,#</sup>	0,53±2,65
Нормированный индекс площади САД день, мм рт.ст.	0,27±0,47	1,27±2,33*	2,07±2,50 <sup>*,#</sup>	0,19±0,90
Нормированный индекс площади САД ночь, мм рт.ст.	1,73±2,57	2,25±4,49	3,71±4,29	1,13±5,30
Нормированный индекс площади ДАД сутки, мм рт.ст.	1,18±1,25	1,65±1,88*	3,14±3,11 <sup>*,###</sup>	0,45±1,69
Нормированный индекс площади ДАД день, мм рт.ст.	1,09±0,94	1,71±1,99*	3,71±4,07 <sup>*,###</sup>	0,32±1,30
Нормированный индекс площади ДАД ночь, мм рт.ст.	1,18±1,83	1,45±2,11	2,29±2,70	0,71±2,48
Индекс измерений САД сутки, мм рт.ст.	12,27±5,76*	17,19±17,93*	30,14±17,83 <sup>*,###</sup>	4,77±11,57
Индекс измерений САД день, мм рт.ст.	9,27±6,00*	14,86±17,30*	25,71±18,05 <sup>*,###</sup>	3,10±8,94
Индекс измерений САД ночь, мм рт.ст.	22,73±26,74	23,92±25,88*	44,43±27,49 <sup>*,###</sup>	11,42±22,63
Индекс измерений ДАД сутки, мм рт.ст.	22,00±16,02*	28,35±22,44*	39,93±23,46 <sup>*,#</sup>	9,35±15,98
Индекс измерений ДАД день, мм рт.ст.	24,00±17,36*	28,88±24,50*	41,07±24,12*	8,97±14,80
Индекс измерений ДАД ночь, мм рт.ст.	16,73±20,48	26,25±24,32*	35,57±27,72*	11,16±21,87

М.Е. Durakoğlugil и соавт. у не получавших ранее медикаментозную терапию пациентов с ГБ отметили повышение концентрации катестатина по сравнению с группой контроля ( $p=0,004$ ), но взаимосвязь потеряла значимость с учетом поправки на возраст, пол, массу тела и рост [15].

Очевидное несоответствие между исследованиями [13–15] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). Низкие концентрации катестатина и потеря им физиологического действия на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ могут способствовать

повышению АД и развитию АГ в будущем. Концентрация катестатина на поздней стадии ГБ может повышаться компенсаторно, за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов. Низкое отношение катестатина к норэпинефрину в исследовании Meng и соавт. [14] может указывать на недостаточное повышение концентрации катестатина в ответ на повышение катехоламинов, приводящее к развитию АГ.

Предшественник катестатина – хромогранин А – U-образно взаимосвязан с АД [16], поэтому как недо-

статок, так и избыток катестатина, возможно, сопровождается повышением выброса катехоламинов и является фактором риска развития АГ в будущем [16, 17].

Несмотря на это мы не выявили статистически значимых отличий плазменного катестатина между исследуемыми группами, наблюдали закономерность снижения концентрации катестатина по мере роста риска ССО у больных ГБ. Полученные результаты подтверждают гипотезу D.T. O'Connor и соавт. о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска [13]. Внутри исследуемых групп нами получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ в группе пациентов высокого риска ССО: ТЗСЛЖс ( $r=0,291$ ;  $p=0,028$ ) и МЖПс ( $r=0,275$ ;  $p=0,038$ ).

Известно, что по мере прогрессирования АГ у больных уменьшается перепад давления «день/ночь» и появляются вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма, характерные только для ГБ. Патогенез недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не установлен. Предполагается участие двух групп факторов: увеличения объема циркулирующей крови вследствие ее перераспределения в сосудистом русле и гиперактивации симпатической нервной системы.

Доказана линейная взаимосвязь между степени снижения АД в ночные часы со смертностью от ССЗ: каждое увеличение соотношения ночь/день на 5% ассоциируется с увеличением риска смерти на 20% и сохраняется в тех случаях, когда средние значения АД за 24 ч не превышают норму [18]. Ряд длительных проспективных исследований подтвердил, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней: увеличения индекса массы миокарда левого желудочка, выраженности микроальбуминурии и большей частоты развития цереброваскулярных осложнений [19].

Мы оценили показатели СМАД: суточный индекс САД и ДАД, индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертензии в исследуемых группах (табл. 3).

По данным СМАД, в 1-й группе суточный профиль АД был однороден по САД и ДАД (табл. 4): в равной степени встречались dipper, over-dipper, non-dipper и night-peaker.

Суточный профиль пациентов 2-й группы был неоднороден по САД и ДАД: преобладало физиологическое снижение АД в ночные часы. В 9,5% случаев наблюдалось чрезмерное снижение САД в ночные часы – over-dipper, в 28,6% – недостаточное, non-dipper, и в 4,8% случаев отмечалось повышение САД, night-peaker. Пациенты 2-й группы в равной степени имели как чрезмерное, так и недостаточное снижение ДАД в ночные часы – over-dipper и non-dipper – 19%, в 5% случаев отмечалось повышение ДАД в ночные часы – night-peaker.

Среди пациентов 3-й группы суточный профиль САД был представлен 2 типами: dipper (50%) и non-dipper (50%), ДАД – 3 типами: non-dipper (50%), dipper (46,2%) и over-dipper (3,8%).

Нами проведен корреляционный анализ СИ СМАД и результатов ЭхоКГ. Выявлена статистически значимая взаимосвязь СИ САД и ИММЛЖ ( $r=0,302$ ;  $p=0,021$ ), ПЖ ( $r=0,350$ ;  $p=0,006$ ); СИ ДАД и МЖПд ( $r=-0,185$ ;  $p=0,040$ ), ИММЛЖ ( $r=-0,330$ ,  $p=0,011$ ), ИОТЛЖ ( $r=-0,312$ ,  $p=0,017$ ) и ПЖ ( $r=-0,394$ ;  $p=0,002$ ).

В формировании суточного ритма АД участвуют несколько нейрогуморальных систем: выявлены корреляции между уровнем АД и активностью ренина плазмы, уровнем норадреналина и ангиотензина II. В утренние часы отмечается физиологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, увеличение симпатической и снижение парасимпатической активности, поэтому утро – это единственный период в течение суток, когда определяются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [20].

Известно, что пик развития ишемических и геморрагических инсультов приходится на утреннее время (между 8 и 12 ч), при этом на частоту их развития не влияет прием антикоагулянтов, аспирина и дипиридамола [21].

K. Kario и соавт. выявили положительную взаимосвязь максимальной величины утреннего подъема АД с частотой инсультов, причем степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД. Они предположили, что показатель максимальной величи-

**Таблица 4.** Циркадный профиль пациентов с гипертонической болезнью

СИ АД	Группа	Dipper, %	Non-dipper, %	Night-peaker, %	Over-dipper, %
САД	1-я группа (n=16)	25 (n=4)	25 (n=4)	25 (n=4)	25 (n=4)
	2-я группа (n=63)	57,1 (n=36)	28,6 (n=18)	4,8 (n=3)	9,5 (n=6)
	3-я группа (n=26)	50 (n=13)	50 (n=13)	–	–
ДАД	1-я группа (n=16)	31,25 (n=5)	25 (n=4)	12,5 (n=2)	31,25 (n=5)
	2-я группа (n=63)	57 (n=36)	19 (n=12)	5 (n=3)	19 (n=12)
	3-я группа (n=26)	46,2 (n=12)	50 (n=13)	–	3,8 (n=1)



**Таблица 5.** Уровень катестатина у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от суточного индекса систолического артериального давления

Показатель	Dipper	Non-dipper	Night-peaker	Over-dipper
Катестатин, нг/мл	8,91±4,24	9,65±5,76	12,25±5,19	9,55±5,71

**Таблица 6.** Уровень катестатина у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от суточного индекса диастолического артериального давления

Показатель	Dipper	Non-dipper	Night-peaker	Over-dipper
Катестатин, нг/мл	9,72±5,8	8,49±2,88	9,04±2,15	9,24±4,67

ны утреннего подъема АД является независимым и прогностически значимым фактором в развитии нарушений мозгового кровообращения [22]. Кроме того, оценка максимальной величины утреннего подъема АД может быть полезна в диагностике скрытой АГ и неэффективности проводимой терапии.

Проанализировав утренний подъем АД по Карио, мы выявили статистически значимое различие между пациентами 2-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ). Внутригрупповой анализ выявил положительные корреляции плазменного катестатина и утреннего подъема по Карио в группе контроля ( $r = 0,340$ ;  $p = 0,039$ ) и группе пациентов с ГБ среднего риска ССО ( $r = 0,340$ ;  $p = 0,039$ ).

Роль центральных механизмов подтверждают утрата циркадного ритма АД у больных, перенесших инсульт, и жесткая связь суточных колебаний АД с биоритмами цикла «сон-бодрствование», показанная у сменных рабочих. Кроме прямого действия на вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и сердечного выброса, непосредственные механизмы повышения АД, симпатическая

нервная система проявляет опосредованное действие через спазм сосудов почек, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Катестатин – физиологический антагонист катехоламинов, которые, учитывая их вазоконстрикторный потенциал, некоторые авторы обозначают как факторы стресса.

Во всех исследуемых группах мы изучали уровень катестатина с разным СИ АД (табл. 5, 6). Уровень катестатина был наиболее высок в группах non-dipper, night-peaker СИ САД, в группах СИ ДАД, и наоборот, катестатин был наиболее высок у dipper и over-dipper, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Мы наблюдали U-образную взаимосвязь концентрации катестатина и ночного снижения АД: концентрация катестатина у пациентов и с чрезмерным снижением, и с недостаточным ночным снижением АД выше по сравнению с пациентами с физиологическим снижением ночного АД.

У пациентов одноименного СИ разного ССО (табл. 7, 8) тоже отмечается U-образное изменение концентрации катестатина, что может объясняться компенсаторными

**Таблица 7.** Уровень катестатина у пациентов с одноименным типом циркадного профиля систолического артериального давления

СИ САД	Катестатин, нг/мл			
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=26)	группа контроля (n=37)
Dipper	7,32±2,27	9,82±4,4	9,47±5,88	7,52±3,36
Non-dipper	11,40±7,74	8,73±3,61	9,02±1,95	10,81±8,62
Night-peaker	15,00±7,07	9,00±0,00	–	10,00±0,00
Over-dipper	12,67±8,14	8,16±5,98	–	9,67±0,58

**Таблица 8.** Уровень катестатина у пациентов с одноименным типом циркадного профиля диастолического артериального давления

СИ ДАД	Катестатин, нг/мл			
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=63)	3-я группа (n=26)	группа контроля (n=37)
Dipper	9,82±7,67	9,86±4,82	9,31±5,96	9,48±6,73
Non-dipper	10,40±5,55	8,15±2,01	9,09±1,80*	6,78±1,28
Night-peaker	10,00±0,00	8,40±2,77	–	10,00±0,00
Over-dipper	12,00±6,78	8,91±5,06	7,60±3,39	8,34±1,98

механизмами нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов. Пациенты с ГБ очень высокого риска ССО и суточным профилем ДАД non-dipper имели более высокие значения плазменного катестатина ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты подтверждают гипотезу D.T. O'Connell и соавт. о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска [13].

2. Катестатин принимает участие в формировании суточного профиля у пациентов с ГБ. Выявлены положительные корреляции плазменного катестатина и утреннего подъема по Карио в группе контроля ( $r=0,340$ ;  $p=0,039$ ) и группе пациентов с ГБ среднего риска ССО ( $r=0,340$ ;  $p=0,039$ ).

3. У пациентов одноименного СИ разного ССО отмечается U-образное изменение концентрации катестатина, что может объясняться компенсаторными механизмами нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов. Пациенты с ГБ очень высокого риска ССО и суточным профилем ДАД non-dipper имели более высокие значения плазменного катестатина ( $p < 0,05$ ).

4. Требуется проведение более крупных спланированных исследований с жесткими критериями включения/исключения в исследование и универсальным дизайном для подтверждения полученных результатов, так как имеющаяся на момент написания статьи доказательная база мала и противоречива.

*Статья была подготовлена при финансовой поддержке грантов губернатора Самарской области в области науки и техники в первом полугодии 2017 и 2018 гг.*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Губарева Екатерина Юрьевна** – очный аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

**Крюков Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Губарева Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Желтякова Ольга Викторовна** – кандидат биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО «РЖД»

**Мартыненко Илья Дмитриевич** – магистрант направления подготовки № 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии», профиль 12.04.04-57 «Биотехнические системы и технологии защиты окружающей среды», ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2014. № 13 (4). С. 4–14.
2. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertens. 2009. Vol. 27, N 11. P. 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC 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. 2013. Vol. 31, N 7. P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Zhao Y., Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases // Biomark. Med. 2016. Vol. 10, N 8. P. 877–888. doi: 10.2217/bmm-2016-0086.
5. Mazza R., Gattuso A., Mannarino C. et al. Catestatin (chromogranin A344–364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 295, N 1. P. H113–H122. doi: 10.1152/ajpheart.00172.2008.
6. Angelone T., Quintieri A.M., Brar B.K. et al. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism // Endocrinology. 2008. Vol. 149, N 10. P. 4780–4793. doi: 10.1210/en.2008-0318.
7. Angelone T., Quintieri A.M., Pasqua T. et al. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts // Nitric Oxide 2015. Vol. 50. P. 10–19. doi: 10.1016/j.niox.2015.07.004.
8. Avolio E., Mahata S.K., Mantuano E. et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem // Neuroscience. 2014. Vol. 270. P. 48–57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
9. Mahata S., Kiranmayi M., Mahapatra N.R. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions // Curr. Med. Chem. 2017 Apr 24. doi: 10.2174/0929867324666170425100416.
10. Bassino E., Fornero S., Gallo M.P. et al. A novel catestatin induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K-eNOS pathway in the myocardium // Cardiovasc. Res. 2011. Vol. 91, N 4. P. 617–624. doi: 10.1093/cvr/cvr129.

11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под ред. Ю.А. Васюка // Рос. кардиол. журн. 2012. № 3 (95): С. 28.
12. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М. : Медиа Сфера, 2002. 380 с.
13. O'Connor D.T., Kailasam M.T., Kennedy B.P. et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension // *J. Hypertens.* 2002. Vol. 20, N 7. P. 1335–1345.
14. Meng L., Ye X.J., Ding W.H. et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2011. Vol. 12, N 9. P. 643–647. doi: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
15. Durakoğlugil M.E., Ayaz T., Kocaman S.A. et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol // *Anatol. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15, N 7. P. 577–585. doi: 10.5152/akd.2014.5536.
16. Vaingankar S.M., Li Y., Biswas N. et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28, N 4. P. 817–825. doi: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.
17. Schillaci G., De Vuono S., Pucci G. An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2011. Vol. 12, N 9. P. 609–612. doi: 10.2459/JCM.0b013e328348d925.
18. Пшеницын А.И. Мазур Н.А. Суточное мониторирование артериального давления. М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2007. 216 с.
19. Zanchetti, A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability // *Stroke*. 2011. Vol. 42, N 10. P. 2722–2724.
20. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Резникова К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз // *Лечебное дело*. 2011. № 3. С. 41–49.
21. Schillaci G., Verdecchia P., Benemio G., Porcellati C. Blood pressure rise and ischemic stroke // *Lancet*. 1995. Vol. 346. P. 1366–1367.
22. Kario K., Pickering T.G., Umcola Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study // *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 10. P. 1401–1406.

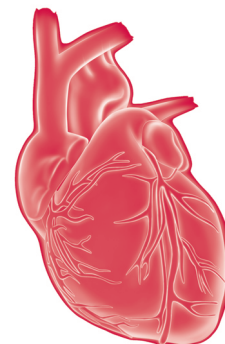
## REFERENCES

1. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., et al. Arterial hypertension in 25–64 years: the prevalence, awareness, treatment and control. According to the study ESSE. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014; 13 (4): 414. (in Russian)
2. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27 (11): 2121–58. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC 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.* 2013; 31 (7): 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Zhao Y., Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. *Biomark Med.* 2016; 10 (8): 877–88. doi: 10.2217/bmm-2016-0086.
5. Mazza R., Gattuso A., Mannarino C., et al. Catestatin (chromogranin A344–364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295 (1): H113–22. doi: 10.1152/ajpheart.00172.2008.
6. Angelone T., Quintieri A.M., Brar B.K., et al. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology* 2008; 149 (10): 4780–93. doi: 10.1210/en.2008-0318.
7. Angelone T., Quintieri A.M., Pasqua T., et al. The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts. *Nitric Oxide* 2015; 50: 10–9. doi: 10.1016/j.niox.2015.07.004.
8. Avolio E., Mahata S.K., Mantuano E., et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience* 2014; 270: 48–57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
9. Mahata S., Kiranmayi M., Mahapatra N.R. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions. *Curr Med Chem.* 2017 Apr 24. doi: 10.2174/0929867324666170425100416.
10. Bassino E., Fornero S., Gallo M.P., et al. A novel catestatin induced antiadrenergic mechanism triggered by the endothelial PI3K–eNOS pathway in the myocardium. *Cardiovasc Res.* 2011; 91 (4): 617–24. doi: 10.1093/cvr/cvr129.
11. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of cardiac chambers. Recommendations European Association of echocardiography and American echocardiographic societies. In: Y.A. Vasyuk (ed.). *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2012; 3 (95): 28. (in Russian)
12. Rebrova O.V. Statistical analysis of medical data using the software package «Statistics». Mocsow: Media Sfera, 200: 380 p. (in Russian)
13. O'Connor D.T., Kailasam M.T., Kennedy B.P., et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002; 20 (7): 1335–45.
14. Meng L., Ye X.J., Ding W.H., et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12 (9): 643–7. doi: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
15. Durakoğlugil M.E., Ayaz T., Kocaman S.A., et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15 (7): 577–85. doi: 10.5152/akd.2014.5536.
16. Vaingankar S.M., Li Y., Biswas N., et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses. *J Hypertens.* 2010; 28 (4): 817–25. doi: 10.1097/HJH.0b013e328336ed3e.

17. Schillaci G., De Vuono S., Pucci G. An endogenous brake on the sympathetic nervous system: the emerging role of catestatin in hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12 (9): 609–12. doi: 10.2459/JCM.0b013e328348d925.
18. Pshenitsyn A.I., Mazur N.A. Daily monitoring of blood pressure. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2007: 216 p. (in Russian).
19. Zanchetti A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke*. 2011; 42 (10): 2722–4.
20. Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Reznikova K.U. Morning rises in blood pressure: clinical value, calculation methods, the possibility of correction drug Lodoz. *Lechebnoe delo [Medical Care]*. 2011; (3): 41–9. (in Russian)
21. Schillaci G., Verdecchia P., Benemio G., Porcellati C. Blood pressure rise and ischemic stroke. *Lancet*. 1995; 346:1366–7.
22. Kario K., Pickering T.G., Umcola Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*. 2003; 107 (10): 1401–6.



# Эхокардиографические возможности оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности



Исламова М.Р.,  
Лазарев П.В.,  
Сафарова А.Ф.,  
Кобалава Ж.Д.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
Москва

В данном обзоре рассматриваются эхокардиографические методы оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности, их преимущества и недостатки по сравнению с другими инструментальными исследованиями.

## Ключевые слова:

правый желудочек, систолическая функция правого желудочка, правожелудочково-артериальное сопряжение, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 51–58.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13004

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## Echocardiographic capabilities for the assessment of right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling in patients with chronic heart failure

Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F.,  
Kobalava Zh.D.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

In this review article we discuss echocardiographic evaluation methods for right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling in patients with chronic heart failure, their advantages and drawbacks in comparison with other instrumental methods.

## Keywords:

right ventricle, right ventricular systolic function, right ventricular-pulmonary artery coupling, chronic heart failure, echocardiography

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 51–8.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13004

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

**Д**олгое время оценка функции правого желудочка (ПЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) не выполнялась ввиду устоявшихся представлений о ведущем значении изучения показателей работы левого желудочка (ЛЖ), а также особенностей строения и сложности визуализации правых отделов сердца [1, 2]. Однако невозможно игнорировать тот факт, что нарушение функции ПЖ развивается параллельно со снижением сократимости ЛЖ через многочисленные общие механизмы, включая анатомическую особенность взаимодействия желудочков через межжелудочковую перегородку; активацию нейрогуморальных процессов при СН, приводящих к одновременному вовлечению в патологический процесс как ЛЖ, так и ПЖ [3].

Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ – сильный предиктор смерти в общей популяции пациентов с СН, однако его прогностическая ценность теряет силу у пациентов с выраженной и резистентной СН [4]. У этих пациентов развитие дилатации и недостаточности ПЖ может служить признаками прогрессирования заболевания, которые увеличивают риск сердечной смерти в 2–3 раза, независимо от степени дисфункции ЛЖ [5].

При оценке функции ПЖ необходимо также учитывать его сопряжение (так называемый coupling) с малым кругом кровообращения, т.е. рассматривать в комплексе с легочной артерией (ЛА) как единую кардиопульмональную систему [6].

**Цель** данной статьи – исследование методов оценки функции ПЖ и правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС) у пациентов с СН.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

«Золотым стандартом» определения ФВ как основного показателя сократимости ПЖ считается метод термодилуции, выполняемый посредством катетеризации правых отделов сердца [7]. Данный способ достаточно трудоемкий, затратный, требующий оценки квалифицированными специалистами, он не используется в рутинной практике. Другим способом, применяемым лишь в научных исследованиях, является радионуклидная ангиография [1]. Гораздо менее оператор-зависимой методикой является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, при выполнении которой размеры (объем) ПЖ и показатели его функции (ФВ) являются точными и воспроизводимыми [8]. Компьютерная томография (КТ) используется реже, при невозможности применения МРТ, однако не уступает ей по разрешающей способности [9].

В то же время наиболее распространенным способом оценки функции левых и правых отделов сердца является проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) в связи с ее практичностью, относительно низкой стоимостью и портативностью, а также возможностью использовать ее в динамике с целью оценки эффективности проводимой терапии [10, 11]. Внедрение новых визуализационных методик (измерение деформации, 3D-режим) позволяет получать сопоставимые с МРТ данные о структуре и функции ПЖ [12]. Теоретически чреспищеводная ЭхоКГ позволяет получать более точные измерения ПЖ, хотя результаты, получаемые при повторных исследованиях, часто не воспроизводимы [10].

Изменение строения ПЖ чаще всего является следствием его длительной перегрузки давлением и/или объемом [13]. К структурным ЭхоКГ-характеристикам ПЖ относятся толщина стенки, линейные размеры и площадь, а также объемы ПЖ. Толщина свободной стенки ПЖ обычно определяется из 4-камерной субкостальной позиции в 2D-режиме, коррелирует с величиной систолического давления в ПЖ и свидетельствует о наличии гипертрофии при утолщении ее свыше 5 мм, что, в свою очередь, указывает на хроническое увеличение постнагрузки [14].

Из верхушечной 4-камерной позиции рекомендовано определять базальный и средний диаметры, а также продольный размер ПЖ [10]. Линейные размеры ПЖ, полученные при стандартной ЭхоКГ, умеренно коррелируют с результатами МРТ сердца в норме и при патологии [15]. 3D-ЭхоКГ позволяет проводить прямую планиметрию ПЖ, а также оценивать строение выносящего тракта (ВТ), что ранее считалось выполнимым лишь при помощи лучевых методов диагностики [16]. Что касается объемов ПЖ, теперь их тоже можно оценивать как при трансторакальной, так и при чреспищеводной ЭхоКГ в 3D-режиме [17]. Основным препятствием к их прикладному применению является отсутствие общепринятых референсных значений, хотя такие данные уже получены некоторыми исследователями при изучении разных возрастных групп [18]. В метаанализе, включившем 807 пациентов, показаны более низкие значения объемов ПЖ, вычисленных с помо-

щью ЭхоКГ, по сравнению с МРТ сердца, особенно среди больных с дилатацией ПЖ и лиц пожилого возраста [19].

Для оценки систолической функции ПЖ при 2D-ЭхоКГ в качестве одного из наиболее точных косвенных показателей рекомендовано определять фракционное изменение площади (ФИП): отношение изменения площади ПЖ во время систолы к площади ПЖ во время диастолы [20], которое хорошо коррелирует с ФВ ПЖ по данным МРТ сердца, отражает радиальный компонент сокращения ПЖ. Его применение ограничено невозможностью измерения оценки вклада ВТ в систолу ПЖ, а также сложностями визуализации [10]. Нормальные значения ФИП составляют 35–60%. Снижение ФИП в постинфарктном периоде было предиктором развития неблагоприятных событий вне зависимости от функции левых отделов [21].

Амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), измеряемая в М-режиме из 2-камерной позиции, также является непрямым показателем сократительной способности ПЖ, характеризует продольное смещение ПЖ от основания до верхушки в течение всего сердечного цикла и коррелирует с инвазивным методом измерения ФВ ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ) [10], а также ФИП [22] и данными 3D-ЭхоКГ [20]. В норме TAPSE  $\geq 17$  мм. Недостатки данной методики – ее чрезмерная упрощенность, зависимость получаемых результатов от угла наклона и ориентации датчика, что может затруднять сравнение результатов последовательных измерений [10, 15].

Индекс Tei (myocardial performance index, MPI) используется для оценки глобальной систолической и диастолической функции ПЖ. Это отношение общего времени изволюмической активности к времени, затраченному на систолическое изгнание, рассчитанное с использованием импульсно-волнового доплера при оценке транс-трикуспидального кровотока и/или движения фиброзного кольца в тканевом режиме. Нормальные значения индекса Tei составляют  $>0,43$  и  $>0,54$ , соответственно. Преимущество данного показателя – его независимость от частоты сердечных сокращений и величины трикуспидальной регургитации, в то время как его взаимоотношения с пред- и постнагрузкой менее изучены [23]. Не рекомендуется использовать импульсный режим при нарушении ритма сердца, поскольку указанный метод требует проведения измерений в двух непоследовательных сердечных циклах [10].

Измерение продольной пиковой систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана ( $S'$ ) при помощи тканевой импульсной доплерографии из апикальной 4-камерной позиции – еще один надежный и воспроизводимый метод оценки сократительной способности ПЖ. Данный показатель продемонстрировал высокую чувствительность (80%) и специфичность (85%) в отношении дисфункции ПЖ в исследованиях, сравнивающих  $S'$  с ФВ ПЖ, измеренной посредством радионуклидной ангиографии ( $r=0,82$ ) [24], но не применяется при локальных нарушениях сократимости (например, вследствие инфаркта ПЖ) [10]. Кроме того,  $S'$  значительно коррелирует с TAPSE ( $p<0,001$ ;  $r=0,90$ ), что обосновано, так как оба

параметра являются показателями продольного укорочения, а также с сердечным индексом (СИ): уменьшение  $S' < 10$  см/с прогнозирует снижение СИ  $< 2,0$  л/мин/м<sup>2</sup> с 89% чувствительностью и 87% специфичностью [25]. К сожалению, значение  $S'$  зависит от угла наклона датчика, перегрузки и недостаточности трикуспидального клапана [26]. Считается, что этот показатель отражает сократимость свободной стенки ЛЖ и должен применяться у молодых лиц [15]. Тканевый доплер также может быть использован для оценки продольного тканевого смещения, которое количественно идентично TAPSE.

Систолическая функция ПЖ также может быть оценена с помощью изучения скорости повышения давления в ПЖ (отношение  $dp/dt$ ) посредством измерения времени, необходимого для увеличения скорости потока трикуспидальной регургитации от 0,5 (1) до 2 м/с и разделения 15 (12) мм рт.ст. на полученную величину. Признаком нарушения систолической функции являются значения  $dp/dt < 400$  мм рт.ст./с. Ввиду отсутствия референсных значений, зависимости от трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии данный параметр не рекомендован для рутинного использования в клинической практике [10, 27].

Для оценки функции ПЖ и механической синхронии между свободной стенкой ПЖ и межжелудочковой перегородкой некоторые исследователи предлагают использовать метод отслеживания пятен (спекл-трекинг). При этом необходимо учитывать неравномерное распределение мышечных волокон ПЖ с наличием апикально-базального градиента их плотности [28]. Предлагается оценивать глобальную продольную деформацию ПЖ из 4-камерной апикальной позиции, а также отдельно показатели свободной стенки с учетом их независимости от сократительной способности левых отделов. Наличие высокой разницы времени достижения пика деформации между свободной стенкой ПЖ и межжелудочковой перегородкой указывает на диссинхронию их движения. Недостаток метода – отсутствие нормативных данных, а также малая толщина стенок правых отделов, не всегда позволяющая выполнять подобные измерения. Различий в оценке деформации между ее измерением в 2D- и в доплеровском режимах не отмечалось, при этом оба параметра коррелировали с данными, полученными при МРТ [29]. Перспективным считается определение деформации при помощи 3D-ЭхоКГ [30], хотя ее воспроизводимость более низкая.

Оценка ФВ ПЖ, измеренной в 2D-режиме с помощью методов «площадь–длина» и Симпсона, не рекомендована к применению, несмотря на умеренную корреляцию с результатами КТ и МРТ ( $r=0,65–0,80$ ) [31]. 3D-ЭхоКГ позволяет точно оценить ФВ ПЖ методом дисков, однако данная опция не доступна повсеместно и требует определенного опыта. При наличии соответствующего программного обеспечения рекомендуется применять указанный метод как прямой показатель систолической функции ПЖ. Отрезным значением ФВ, позволяющим говорить о наличии правожелудочковой недостаточности, считается снижение ее  $< 45\%$  [17].

Диастолическую функцию ПЖ определяют с помощью оценки трикуспидального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме [32], учитывая также диаметр нижней полой вены и величину ее спадения на вдохе [10]. Отношение  $E/e'$ , вычисляемое с помощью измерений, проводимых в режиме тканевого доплера, – наиболее часто упоминаемый показатель, характеризующий степень сохранности диастолической функции ПЖ. Этот показатель, а также объем правого предсердия (ПП) коррелируют с уровнем давления в правых отделах [33]. К недостаткам данных параметров относятся малая изменчивость и зависимость от преднагрузки, т.е. невозможность измерения в случае выраженной трикуспидальной регургитации [10]. Следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время рекомендовано одновременное применение не менее двух методов оценки функции ПЖ по причине их несовершенства [34].

Наиболее воспроизводимыми параметрами, на наш взгляд, являются TAPSE и  $S'$ . В многочисленных исследованиях доказана их корреляция с ФВ ПЖ, а также между собой, выявлена прогностическая роль. К примеру, снижение значения указанных показателей ассоциировано с повышенной вероятностью развития неблагоприятных исходов (смерть или экстренная трансплантация) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ [4].

## ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВО- АРТЕРИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Необходимо помнить, что ПЖ является тонкостенным генератором потока, в большей степени способным приспособиваться к значимым изменениям венозного возврата, нежели к резкому увеличению давления в ЛА [35]. Считается, что при нормальном сопряжении между ПЖ и ЛА сократимость ПЖ и постнагрузка, выражаемая величиной легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС), согласованы друг с другом [3]. При ХСН увеличение ЛСС и повышение давления в ЛА приводит к компенсаторному увеличению сократительной способности, а также к гипертрофии ПЖ [36]. Тем самым сохраняется нормальное взаимодействие ПЖ с ЛА, несмотря на повышение постнагрузки (гомеометрическая адаптация, закон Анрепа). Впоследствии снижение компенсаторных возможностей ПЖ приводит к разобщению кардиопульмональной системы и развитию правожелудочковой недостаточности с возможной дилатацией его полости (гетерометрическая адаптация, закон Старлинга) [37]. Поскольку единственного ЭхоКГ-показателя, который отражает как собственно функцию ПЖ, так и постнагрузку, не существует, следует оценивать эти параметры в комбинации, т.е. ПЖАС [38]. ПЖАС – это отношение артериального эластанса ( $Ea$ ; показатель постнагрузки) к эластансу ПЖ ( $Ees$ ; показатель сократимости), полученное путем анализа петли «давление–объем» (рис. 1) [39]. Постнагрузка при этом представляет собой совокупность артериальной резистентности, артериального комплаенса, отражения пульсовой волны и напряжения стенки желудочка. При оптимальном

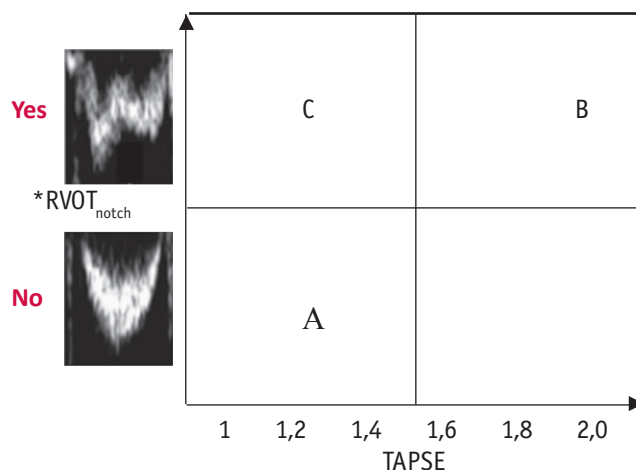


**Рис. 1.** Схематическое изображение анализа правожелудочково-артериального сопряжения  
 $E_{es}$  – правожелудочковый эластанс;  $E_a$  – артериальный эластанс; Coupling – желудочково-артериальное сопряжение [39]. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

сопряжении  $E_{es}/E_a = 1$ , а при увеличении нагрузки в физиологическом состоянии может увеличиваться до 1,5–2 [40]. Для упрощения вычислений следует отметить, что важнейшей составляющей постнагрузки является ЛСС, с ростом которого происходит постепенное снижение  $E_{es}/E_a$ , а это указывает на разобщение ПЖ и ЛА, при котором постнагрузка превышает способность ПЖ к адаптации [41].

На сегодняшний день существуют различные методы изучения ПЖАС. Инвазивная гемодинамическая оценка, считающаяся «золотым стандартом», включает определение системного артериального давления, давления в ПП, среднего давления в ЛА (нормальные значения <25 мм рт.ст.), давление заклинивания ЛА (нормальные значения <15 мм рт.ст.), ФВ ПЖ (нормальные значения >45%), сердечного выброса, СИ, системного и легочного сосудистого сопротивления, а также одновременное определение объемов ПП и ПЖ [42]. В качестве примера S. Kubba и соавт. отмечают, что у условных пациентов с одинаковыми повышенными численными значениями среднего давления в ЛА, ЛСС и частоты сердечных сокращений (ЧСС) решающую роль в характеристике ПЖАС будут играть величина давления в правом предсердии и СИ, при снижении которых можно диагностировать разобщение кардиопульмональной системы [38]. Хотя  $E_{es}/E_a$  является важным показателем ПЖАС, а катетеризация правых отделов сердца занимает центральное место в диагностике любой формы легочной гипертензии (ЛГ), многие исследователи подчеркивают необходимость внедрения более практичных и клинически доступных показателей, которые могут дать представление о сопряжении ПЖ и ЛА [6].

Альтернативным методом определения состояния ПЖАС служит комбинирование методов неинвазивной визуализации сердца с инвазивным получением гемо-



**Рис. 2.** Предложенная неинвазивная модель оценки правожелудочково-артериального сопряжения  
 RVOT – выносящий тракт правого желудочка (ПЖ); тип А – сопряжение ПЖ и ЛА сохранено (TAPSE снижен, АТ в норме); тип В – умеренное разобщение ПЖ и ЛА (TAPSE в норме, АТ увеличено); тип С – разобщение ПЖ и ЛА (TAPSE снижен, АТ увеличено) (по Kubba S., Davila C.D., et al., 2016 [38]). Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

динамических показателей постнагрузки ПЖ. В качестве показателя сократительной способности ПЖ предлагается использовать значение TAPSE, полученное при помощи ЭхоКГ, а показателя постнагрузки – ЛСС, полученное при катетеризации правых отделов сердца. Считается, что пациенты с нарушением функции ПЖ и нормальными показателями постнагрузки имеют первичную (т.е. возникшую в результате кардиомиопатии, инфаркта и т.д.) дисфункцию ПЖ [42]. Существует также упрощенный индекс сократимости-давления ПЖ, вычисляемый путем умножения TAPSE на градиент давления между правым предсердием и ПЖ, сильно коррелирующий с систолической работой ПЖ ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ) [43].

Другим возможным методом оценки ПЖАС является МРТ, особенности которой не являются предметом настоящего обзора и подробно описаны другими авторами [6]. Если говорить о различных визуализационных методах, надо отметить, что  $E_a$  определяется отношением конечного систолического давления к ударному объему,  $E_{es}$  – отношением конечно-систолического давления к конечно-систолическому объему [44]. С целью разработки неинвазивного способа определения ПЖАС проводился поиск косвенного ультразвукового показателя ЛСС как основного составляющего постнагрузки. В качестве такого параметра постнагрузки можно использовать время ускорения кровотока в ВТ ПЖ (acceleration time – АТ), а также зазубренный паттерн потока (notching) при измерении в режиме импульсно-волнового доплера из парастернальной позиции по короткой оси. При этом считается, что укорочение АТ, присутствие конечно- или среднесистолической зазубрины весьма точно отражает увеличение ЛСС и утрату податливости легочных сосудов, а уменьшение АТ <70 мс означает заметное увеличение



постнагрузки (рис. 2). Снижение отношения АТ к систолическому давлению в ЛА (СДЛА) предсказывает наличие высокого ЛСС (>3 ед. Вуда) с высокой чувствительностью (84%) и специфичностью [45]. Другим неинвазивным способом расчета ЛСС является разделение пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации на интеграл скорости кровотока в выносящем тракте ПЖ, при этом полученный результат коррелирует с данными инвазивных измерений ( $r=0,76$ ;  $p<0,001$ ) [46].

Наиболее простым и практичным ЭхоКГ-показателем ПЖАС является отношение TAPSE к СДЛА. В исследовании Guazzi и соавт., по данным анализа ROC-кривых, при сравнении с инвазивными методами измерения выявлено, что оптимальная дихотомическая пороговая величина TAPSE/СДЛА составляет 0,36 мм/мм рт.ст. (AUC – 0,78; 95% доверительный интервал 0,75–0,86; чувствительность 83%, специфичность 72%;  $p<0,001$ ). Данный показатель является достоверным и независимым предиктором смертности у пациентов с недостаточностью кровообращения, прогностическая роль которого не зависит от генеза ХСН (систолическая либо диастолическая) [47].

Оценка глобальной продольной деформации (global RV longitudinal strain, RV-GLS) и деформации свободной стенки ПЖ (strain of the RV freewall, RV-fwLS) с помощью методики спекл-трекинг также может занять определенную нишу в оценке ПЖАС при ее комбинации с СДЛА [48], однако низкая воспроизводимость, недостаток нормативных данных и отсутствие данной опции на большинстве аппаратов клинических стационаров РФ ограничивает ее использование в рутинной практике.

В настоящее время в качестве маркеров тяжести и предикторов наступления исходов при ХСН активно изучается ряд дополнительных параметров, позволяющих

всесторонне оценить функцию ПЖ. К таким перспективным показателям можно отнести фракционное укорочение ВТ ПЖ (норма >20–30%), систолическую экскурсию эндокарда передней стенки ВТ ПЖ (норма >5,4–6,0 мм), регионарную S' с применением цветового кодирования, а также изволюмическую акселерацию (ускорение) миокарда ПЖ (нормальные значения >2,2 м/с<sup>2</sup>) [49]. Стандартизация существующих методов оценки ПЖ является одной из актуальных задач ближайшего времени – ее необходимость подчеркивают ведущие эксперты [42].

Предложены новые способы оценки ПЖАС, к примеру, индекс систолической работы ПЖ (right ventricular stroke work, RVSW) или индекс адаптации ПЖ к нагрузке (load adaptation index, LAI) [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди практических способов оценки функции ПЖ ЭхоКГ является наиболее доступным и воспроизводимым методом. Однако, несмотря на многочисленные признаки правожелудочковой недостаточности, точная оценка представляет определенные затруднения из-за наличия ограничений у каждого используемого метода, в связи с чем необходима их комбинация для формирования окончательного представления о состоянии ПЖ и ПЖАС. Определение комбинации параметров для оценки прогностической роли функции ПЖ и ПЖАС, а также стратификации риска у пациентов с ХСН, является предметом исследований, активно проводящихся в настоящее время.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва:

**Исламова Мадина Рахметовна** – ассистент кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников

**Лазарев Павел Валерьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

**Сафарова Айтен Фуад кызы** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

E-mail: aytensaf@mail.ru

**Кобалава Жанна Давидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики

E-mail: zkobalava@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pleister A., Kahwash R., Haas G. et al. Echocardiography and heart failure: a glimpse of the right heart // Echocardiography. 2015. Vol. 32. P. S95–S107.
2. Саидова М.А., Лоскутова А.С., Кобаль Е.А. Роль современных методов эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Кардиология. 2014. № 54 (5). С. 72–79.
3. Pinsky M.R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation // Crit. Care. 2016. Vol. 20. P. 266.
4. Ghio S., Guazzi M., Scardovi A.B. et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. 2016. Vol. 19, N 7. P. 873–879.
5. de Groote P., Fertin M., Goéminne C. et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of

- radionuclide angiography to echoDoppler parameters // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2672–2679.
6. Noordegraaf A.V., Westerhof B.E., Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. P. 236–243.
  7. Ghio S., Tavazzi L. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure // *Ital. Heart J.* 2005. Vol. 6. P. 852–855.
  8. Champion H.C., Michelakis E.D., Hassoun P.M. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 992–1007.
  9. Галявич А.С., Рафиков А.Ю. Методы оценки функции правого желудочка // *Кардиология.* 2015. № 55 (9). С. 91–97.
  10. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol. 23. P. 685–713.
  11. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии // *Практ. пульмонология.* 2015. № 2. С. 48–56.
  12. Пикчуре Ж., Калинин А., Лейинекс А., Алехин М.Н. Современные методы эхокардиографии в оценке функции правого желудочка // *Кардиология.* 2017. № 57 (9). С. 54–64.
  13. Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014. № 1. С. 32–36.
  14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005. Vol. 18. P. 1440–1463.
  15. Lai W.W., Gauvreau K., Rivera E.S. et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2008. Vol. 24. P. 691–698.
  16. Saremi F., Ho S.Y., Sanchez-Quintana D. Morphological assessment of RVOT: CT and CMR imaging // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 6. P. 631–635.
  17. Nesser H.J., Tkalec W., Patel A.R. et al. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography // *Echocardiography.* 2006. Vol. 23. P. 666–680.
  18. Maffessanti F., Muraru D., Esposito R. et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 6. P. 700–710.
  19. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J., Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol. 23. P. 943–953.
  20. Anavekar N.S., Gerson D., Skali H. et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic MRI correlative study // *Echocardiography.* 2007. Vol. 24. P. 452–456.
  21. Anavekar N.S., Skali H., Bourgoun M. et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study) // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. P. 607–612.
  22. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. P. 1034–1041.
  23. Eidem B.W., Tei C., O'Leary P.W. et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998. Vol. 11. P. 849–856.
  24. Ueti O., Camargo E., Ueti A. de A. et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography // *Heart.* 2002. Vol. 88. P. 244–248.
  25. Meluzin J., Špinarová L., Dušek L. et al. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2003. Vol. 4. P. 262–271.
  26. Valsangiacomo Buechel E.R., Mertens L.L. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 949–960.
  27. Demirkol S., Unlü M., Arslan Z. et al. Assessment of right ventricular systolic function with dP/dt in healthy subjects: an observational study // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013. Vol. 13, N 2. P. 103–107.
  28. Kukulski T., Hubbert L., Arnold M. et al. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000. Vol. 13. P. 194–204.
  29. Shehata M.L., Harouni A.A., Skrok J. et al. Regional and global biventricular function in pulmonary arterial hypertension: a cardiac MR imaging study // *Radiology.* 2013. Vol. 266. P. 114–122.
  30. Atsumi A., Ishizu T., Kameda Y. et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. P. 1760–1768.
  31. Vitarelli A., Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography // *Heart Fail. Rev.* 2010. Vol. 15. P. 39–61.
  32. Pye M.P., Pringle S.D., Cobbe S.M. Reference values and reproducibility of Doppler echocardiography in the assessment of the tricuspid valve and right ventricular diastolic function in normal subjects // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 67. P. 269–273.
  33. Sade L.E., Gulmez O., Eroglu S. et al. Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007. Vol. 20. P. 982–988.
  34. Ling L.F., Marwick T.H. Echocardiographic assessment of right ventricular function: how to account for tricuspid regurgitation and pulmonary hypertension // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5. P. 747–753.
  35. Borgdorff M.A., Dickinson M.G., Berger R.M., Bartelds B. Right ventricular failure due to chronic pressure load: what have we learned in animal models since the NIH working group statement? // *Heart Fail. Rev.* 2015. Vol. 20. P. 475–491.

36. Овчинников А.Г., Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Легочная гипертензия, связанная с диастолической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // Сердечная недостаточность. 2016. № 17 (2). С. 114–129.
37. Borgdorff M.A., Bartelds B., Dickinson M.G. et al. Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 305. P. 354–364.
38. Kubba S., Davila C.D., Forfia P.R. Methods for evaluating right ventricular function and ventricular-arterial coupling // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 59. P. 42–51.
39. Naeije R. Right Ventriculo-Arterial Coupling Structure/Function Paradox. Right Heart Failure Summit. Boston, 2012.
40. Kuehne T., Yilmaz S., Steendijk P. et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 2010–2016.
41. Bellofiore A., Chesler N.C. Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. Vol. 41. P. 1384–1398.
42. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. P. 1718–1734.
43. Frea S., Bovolo V., Bergerone S. et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular stroke work index in advanced heart failure: a new index? // *J. Card. Fail.* 2012. Vol. 18. P. 886–893.
44. Dell'Italia L.J. Anatomy and physiology of the right ventricle // *Cardiol. Clin.* 2012. Vol. 30. P. 167–187.
45. Tossavainen E., Soderberg S., Gronlund C. et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 14. P. 890–897.
46. Abbas A.E., Franey L.M., Marwick T. et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. Vol. 26. P. 1170–1177.
47. Guazzi M., Bandera F., Pelissero G. et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 305. P. 1373–1381.
48. Iacoviello M., Monitillo F., Citarelli G. et al. Right ventriculo-arterial coupling assessed by two-dimensional strain: a new parameter of right ventricular function independently associated with prognosis in chronic heart failure patients // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 241. P. 318–321.
49. Asmer I., Adawi S., Ganaeem M. et al. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 13. P. 871–877.
50. La Gerche A., Roberts T.J. Straining the RV to predict the future // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8. P. 170–171.

## REFERENCES

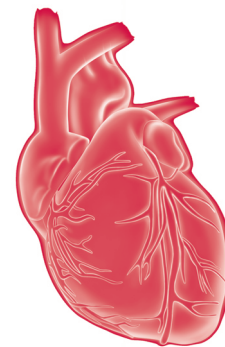
1. Pleister A., Kahwash R., Haas G., et al. Echocardiography and heart failure: a glimpse of the right heart. *Echocardiography.* 2015; 32: S95–107.
2. Saidova M.A., Loskutova A.S., Kobal E.A. The role of modern echocardiography methods in diagnosis of pulmonary hypertension. *Kardiologiya [Cardiology].* 2014; 54 (5): 72–9. (in Russian)
3. Pinsky M.R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care.* 2016; 20: 266.
4. Ghio S., Guazzi M., Scardovi A.B., et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016; 19 (7): 873–9.
5. de Groote P., Fertin M., Goéminne C., et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2672–9.
6. Noordegraaf A.V., Westerhof B.E., Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 236–43.
7. Ghio S., Tavazzi L. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *Ital Heart J.* 2005; 6: 852–5.
8. Champion H.C., Michelakis E.D., Hassoun P.M. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009; 120: 992–1007.
9. Galyavich A.S., Rafikov A.Y. Methods of assessment of the right ventricular function. *Kardiologiya [Cardiology].* 2015; 55 (9): 91–7. (in Russian)
10. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 685–713.
11. Nekljudova G.V., Kalmanova E.N. The role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Prakticheskaya pul'monologiya [Practical Pulmonology].* 2015; (2): 48–56. (in Russian)
12. Pickure Z., Kalinin A., Lejniaks A., Alekhin M.N. Current echocardiographic techniques for evaluation of the right ventricle. *Kardiologiya [Cardiology].* 2017; 57 (9): 54–64. (in Russian)
13. Nartsissova G.P. Role of right ventricle in cardiovascular pathology. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya [Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery].* 2014; (1): 32–6. (in Russian)
14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 8: 1440–63.
15. Lai W.W., Gauvreau K., Rivera E.S., et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008; 24: 691–8.
16. Saremi F., Ho S.Y., Sanchez-Quintana D. Morphological assessment of RVOT: CT and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 631–5.



17. Nesser H.J., Tkalec W., Patel A.R., et al. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography*. 2006; 23: 666–80.
18. Maffessanti F., Muraru D., Esposito R., et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 700–10.
19. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J., Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 943–53.
20. Anavekar N.S., Gerson D., Skali H., et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 2007; 24: 452–6.
21. Anavekar N.S., Skali H., Bourgoun M., et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol*. 2008; 101: 607–12.
22. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C., et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1034–41.
23. Eidem B.W., Tei C., O'Leary P.W., et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998; 11: 849–56.
24. Ueti O., Camargo E., Ueti A. de A., et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart*. 2002; 88: 244–8.
25. Meluzin J., Špínavá L., Dušek L., et al. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2003; 4: 262–71.
26. Valsangiacomo Buechel E.R., Mertens L.L. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J*. 2012; 33: 949–60.
27. Demirkol S., Unlü M., Arslan Z., et al. Assessment of right ventricular systolic function with dP/dt in healthy subjects: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13 (2): 103–7.
28. Kukulski T., Hubbert L., Arnold M., et al. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000; 13: 194–204.
29. Shehata M.L., Harouni A.A., Skrok J., et al. Regional and global biventricular function in pulmonary arterial hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2013; 266: 114–22.
30. Atsumi A., Ishizu T., Kameda Y., et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J*. 2013; 77: 1760–8.
31. Vitarelli A., Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010; 15: 39–61.
32. Pye M.P., Pringle S.D., Cobbe S.M. Reference values and reproducibility of Doppler echocardiography in the assessment of the tricuspid valve and right ventricular diastolic function in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 269–273.
33. Sade L.E., Gulmez O., Eroglu S., et al. Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 982–8.
34. Ling L.F., Marwick T.H. Echocardiographic assessment of right ventricular function: how to account for tricuspid regurgitation and pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 747–53.
35. Borgdorff M.A., Dickinson M.G., Berger R.M., Bartelds B. Right ventricular failure due to chronic pressure load: what have we learned in animal models since the NIH working group statement? *Heart Fail Rev*. 2015; 20: 475–91.
36. Ovchinnikov A.G., Gavryushina S.V., Ageev F.T. Pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Serdechnaya nedostatochnost' [Heart Failure]*. 2016; 17 (2): 114–29. (in Russian)
37. Borgdorff M.A., Bartelds B., Dickinson M.G., et al. Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305: 354–64.
38. Kubba S., Davila C.D., Forfia P.R. Methods for evaluating right ventricular function and ventricular-arterial coupling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 59: 42–51.
39. Naeije R. Right ventriculo-arterial coupling structure/function paradox. *Right Heart Failure Summit*. Boston, 2012.
40. Kuehne T., Yilmaz S., Steendijk P., et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004; 110: 2010–6.
41. Bellofiore A., Chesler N.C. Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature. *Ann Biomed Eng*. 2013; 41: 1384–98.
42. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1718–34.
43. Frea S., Bovolenta V., Bergerone S., et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular stroke work index in advanced heart failure: a new index? *J Card Fail*. 2012; 18: 886–93.
44. Dell'Italia L.J. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin*. 2012; 30: 167–87.
45. Tossavainen E., Soderberg S., Gronlund C., et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14: 890–7.
46. Abbas A.E., Franey L.M., Marwick T., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 1170–7.
47. Guazzi M., Bandera F., Pelissero G., et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305: 1373–81.
48. Iacoviello M., Monitillo F., Citarelli G., et al. Right ventriculo-arterial coupling assessed by two-dimensional strain: a new parameter of right ventricular function independently associated with prognosis in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017; 241: 318–21.
49. Asmer I., Adawi S., Ganaem M., et al. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13: 871–7.
50. La Gerche A., Roberts T.J. Straining the RV to predict the future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 170–1.



## Результаты реваскуляризации миокарда при фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике, по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю



Космачева Е.Д.<sup>1</sup>,  
Татаринцева З.Г.<sup>2</sup>,  
Порханов В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

**Цель** исследования – оценка у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) коронарного субстрата по данным коронароангиографии, частоты и вида реваскуляризации миокарда в остром периоде ОКС (чрескожная коронарная ангиопластика коронарной артерии и/или тромболитическая терапия) и в отсроченном периоде спустя 2–4 мес после эпизода ОКС (аортокоронарное шунтирование), оценка частоты развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, госпитальной летальности и смертности спустя 6–24 мес после выписки из стационара, а также оценка прогностической значимости шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED в реальной клинической практике. В ходе исследования обнаружено, что ФП ассоциирована с большей смертностью как на госпитальном этапе лечения, так и спустя 6–24 мес после выписки из стационара, а также сопряжена с многократным повышением риска таких осложнений, как ишемический инсульт и кровотечения. Наличие геморрагических осложнений в группе ОКС + ФП не связано с объемом антитромботической терапии.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 59–64.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13005

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

### Ключевые слова:

острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, коронароангиография, реваскуляризация миокарда, летальность, регистр

### Results of myocardial revascularization in atrial fibrillation in combination with acute coronary syndrome in real clinical practice according to the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory

Kosmacheva E.D.<sup>1</sup>, Tatarintseva Z.G.<sup>2</sup>,  
Porkhanov V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Research Institute – prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar

**The aim** of the study was to evaluate the frequency and type of myocardial revascularization in the acute period of acute coronary syndrome (ACS) (percutaneous coronary angioplasty of the coronary artery) and/or in patients with in combination with ACS atrial fibrillation (AF) of the coronary substrate according to coronary angiography or thrombolytic therapy and in the delayed period 2–4 months after the ACS episode (aorto-coronary shunting), an assessment of the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications, hospital summer mortality and mortality 6–24 months after hospital discharge, as well as an assessment of the prognostic significance of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc and HAS-BLED scales in real clinical practice. The study found that AF is associated with greater mortality both at the hospital stage of treatment, and after 6–24 months after discharge from hospital, and also involves a multiple increase in the risk of complications such as ischemic stroke and bleeding. The presence of hemorrhagic complications in the ACS + AF group is not related to the volume of antithrombotic therapy.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 59–64.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13005

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

### Keywords:

acute coronary syndrome, atrial fibrillation, coronarangiography, myocardial revascularization, lethality, register

Согласно данным литературы, у 5–21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) развивается фибрилляция предсердий (ФП), что влечет за собой возрастание риска рецидивов инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и увеличение летальности [1]. Признаки ишемии и повреждения миокарда: боль в груд-

ной клетке, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), повышение уровня сердечного тропонина, – могут иметь место у пациентов без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий на фоне тахикардии, такой как ФП с быстрым желудочковым ответом, особенно при ее остром развитии [2].

У пациентов с ФП отмечают больше осложнений госпитального этапа, чем у пациентов без аритмии. В этой группе чаще встречаются реинфаркт и повторная ишемия, что коррелирует с ангиографическими данными, меньшей реперфузией и более обширной болезнью коронарных артерий. Сердечная недостаточность и кардиогенный шок также чаще развиваются в этой группе пациентов, что может быть связано с нарушением сокращения предсердий и более тяжелой ишемией (подтверждается ангиографическими данными). ФП повышает риск развития мозгового инсульта (МИ) в 5 раз и увеличивает связанную с ним смертность в 2 раза, а также усугубляет течение ХСН и приводит к повышению частоты госпитализаций [3, 4].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13 244 пациентов, поступивших в инфарктные отделения всех без исключения населенных пунктов Краснодарского края и включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г. В каждом стационаре Краснодарского края на каждого пациента, поступившего с диагнозом ОКС, заводилась регистрационная электронная карта при помощи регистрационной электронной программы Parus.

**Критерии включения.** В каждом стационаре Краснодарского края в регистр должны были быть включены все последовательно госпитализированные больные с подозрением на один из типов ОКС в момент поступления в стационар:

- ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST): симптомы, заставляющие заподозрить ОКС, – ангинозная боль  $\geq 20$  мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения и др.; изменения на ЭКГ – подъем сегмента ST  $\geq 1$  мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST): симптомы, заставляющие заподозрить ОКС, – ангинозная боль в покое  $\geq 20$  мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса (ФК), нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков ОКСпST (на ЭКГ может не быть никаких изменений). Больной должен быть жив на момент госпитализации в стационар;
- возраст  $\geq 18$  лет.

**Критерии невключения.** Инфаркт миокарда, ставший осложнением чрескожной коронарной ангиопластики коронарной артерии (ЧТКА) или аортокоронарного шунтирования (АКШ); больной уже был включен в регистр ОКС по Краснодарскому краю; возраст до 18 лет.

Участие пациента в регистре никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению.

Из данной когорты пациентов у 1204 пациента (9%) ОКС сопровождался ФП. Из регистра для анализа были взяты пациенты, последовательно поступившие в кардиологические отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф.

С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г. с диагнозом «ОКС, сопровождающийся одним из типов ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной)». Данная группа пациентов была обозначена как группа ОКС + ФП, включала 119 пациентов. Пациентов для группы сравнения отбирали при помощи генератора случайных чисел из поступивших в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с ОКС и сохранным синусовым ритмом (СР) с 20 ноября 2015 г. по 20 ноября 2017 г. В итоге в контрольную группу ОКС + СР было включено 120 пациентов, что количественно соотносится с числом пациентов в исследуемой группе. Данная группа сравнения была обозначена как ОКС + СР.

Анализировались коронарный субстрат по данным коронароангиографии (КАГ), частота реваскуляризации миокарда в остром периоде [методами ЧТКА и/или тромболитической терапии (ТЛТ)], реваскуляризации миокарда методом АКШ в отсроченном периоде спустя 2–4 мес после ОКС, частота развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, госпитальная летальность и смертность после выписки из стационара. Контакт с пациентами осуществлялся при плановых визитах и посредством телефонных звонков. Срок наблюдения составил 6–24 мес (в зависимости от срока включения в регистр). Кровотечения оценивали по классификации геморрагических осложнений при терапии непрямых антикоагулянтами [5], в соответствии с которой жизнеугрожающими считались кровотечения, которые привели к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; потребовали проведения хирургического или ангиографического вмешательства; сопровождалась двумя из трех нижеперечисленных признаков: 1) снижением систолического АД  $< 90$  мм рт.ст.; 2) снижением гематокрита  $< 20\%$ ; 3) потерей  $\geq 3$  доз крови; привели к таким необратимым состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт, слепота, гемоторакс. Малыми считались любые внутренние кровотечения, которые не потребовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба, микрогематурия, незначительное появление крови в кале).

Оценку рисков проводили с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (риск тромбоэмболических осложнений при ФП), GRACE (летальность госпитальная и в течение 6 мес при ОКС), HAS-BLED (риск кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года), CRUSADE (риск госпитальных кровотечений у пациентов с ОКСбпST).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Statistica 10. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений ( $M \pm s$ ). Для сравнения независимых групп по количе-

ственным признакам в зависимости от количества групп и вида распределения признака применялся параметрический метод *t*-критерий Стьюдента. Достоверность различий между группами по качественным признакам оценивали с помощью критерия соответствия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

**Цель** исследования – оценка у пациентов с ОКС в сочетании с ФП коронарного субстрата, частоты развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, госпитальной летальности и смертности в течение 6–24 мес после выписки из стационара, а также оценка прогностической значимости шкал CHA2DS2VASc и HAS-BLED в реальной клинической практике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемую группу ОКС + ФП включены 119 пациентов: 88 (73,95%) мужчин и 31 (26,05%) женщина. Средний возраст составил  $68,78 \pm 8,77$  года, максимум – 85 лет, минимум – 47 лет.

В контрольную группу ОКС + СР были включены 120 пациентов: 89 (74,17%) мужчин и 31 (26,83%) женщина. Средний возраст составил  $61,39 \pm 11,18$  лет, максимум – 87 лет, минимум – 40 лет.

Оценивали риск тромбоэмболических осложнений при ФП (шкала CHA2DS2VASc), летального исхода во время госпитализации и в течение 6 мес после ОКСбпСТ (шкала GRACE), кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года (шкала HAS-BLED), госпитальных кровотечений (шкала CRUSADE). Выяснилось, что у пациентов группы ОКС + ФП достоверно выше ( $p < 0,05$ ) риск летального исхода во время госпитализации и в течение 6 мес после ОКСбпСТ, а также выше риск госпитальных кровотечений (табл. 1).

В группе пациентов ОКС+ФП  $\geq 2$  баллов по шкале CHA2DS2VASc набрали 89 (74,79%) пациентов (рис. 1).

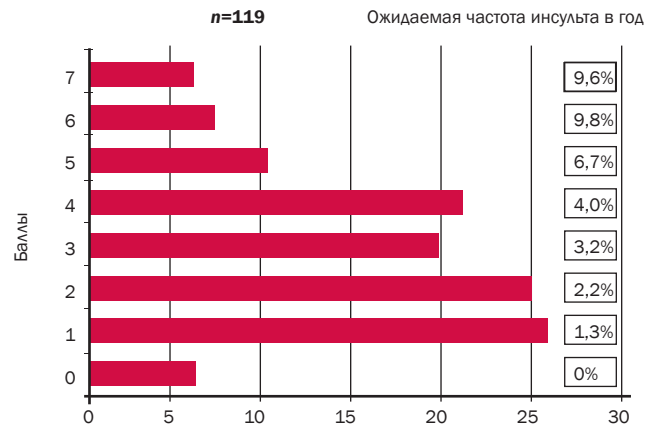
В группе пациентов ОКС + ФП  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED набрали 33 (27,73%) пациента (рис. 2).

По результатам исследования TACTICSTIMI-18, у 87% пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST обнаруживался стеноз  $\geq 50\%$  хотя бы одной крупной коронарной артерии [6]. В нашем исследовании всем (100%) пациентам была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ). При оценке ре-

**Таблица 1.** Оценка риска летального исхода во время госпитализации и в течение 6 мес после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и риска госпитальных кровотечений

Шкала	ОКС + ФП	ОКС + СР	<i>p</i>
GRACE при ОКСбпСТ, баллы	$129,31 \pm 30,82$	$114,20 \pm 37,397$	0,0193
CRUSADE, баллы	$37,68 \pm 11,84$	$26,67 \pm 13,34$	$< 0,0001$

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.



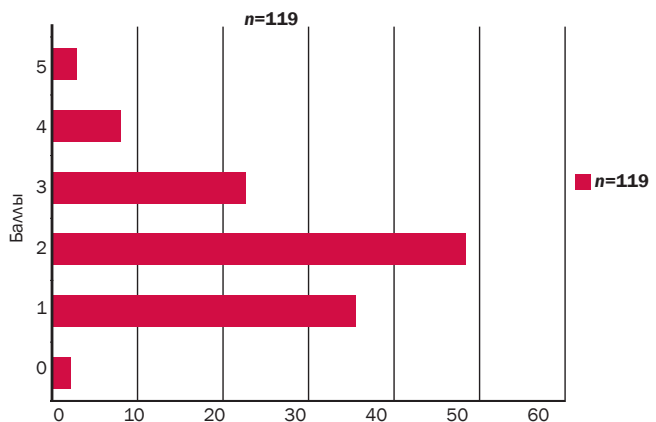
**Рис. 1.** Распределение пациентов из группы ОКС + ФП в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (шкала CHA2DS2VASc). Здесь и на рис. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте

зультатов КАГ наших пациентов, значимое стенозирование коронарных артерий: для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) стеноз  $\geq 50\%$  просвета сосуда, для остальных коронарных артерий стеноз  $\geq 70\%$  просвета сосуда, – одинаково часто выявлялось в сравниваемых группах пациентов (ОКС + ФП в 89,08% против ОКС + СР в 89,17%,  $p = 0,4081$ ).

При сравнении коронарного субстрата по результатам КАГ в когорте пациентов ОКС + ФП с когортой пациентов ОКС + СР выяснилось, что достоверной разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях в сравниваемых группах нет ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

С этими результатами соотносятся полученные сведения о частоте реваскуляризации миокарда: она одинаково часто проводилась пациентам как с ФП, так и без ФП, как в остром периоде: ТЛТ – 16,67% vs 26,05% ( $p = 0,0783$ ), ЧТКА – 42,86% vs 53,33% ( $p = 0,0805$ ), так и в отсроченном периоде спустя 2–4 мес после события ОКС: АКШ 10,08% vs 15,00% ( $p = 0,2521$ ).

Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выполняли реваскуляризацию миокарда методом ЧТКА передней нисходящей артерии (ПНА) или огибающей артерии (ОА) в остром периоде ОКС в когорте пациентов с ОКС + СР, в то время как реваскуляризация миокарда методом ЧТКА правой коронар-



**Рис. 2.** Распределение пациентов из группы ОКС + ФП в зависимости от риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 1 года (шкала HAS-BLED)

**Таблица 2.** Сравнение результатов коронароангиографии в когорте пациентов с ОКС + ФП с когортой пациентов с ОКС + СР

Показатель	ОКС+ФП (n=119)	ОКС+СР (n=120)	p
Нет гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, %	10,92	10,83	0,98
Наличие гемодинамически значимого коронарного субстрата (для ствола ЛКА стеноз $\geq 50\%$ , для остальных коронарных артерий стеноз $\geq 70\%$ ), %	89,08	89,17	0,41
Поражение ПНА <sup>1</sup> , %	20,17	28,33	0,14
Поражение ОА <sup>2</sup> или ВТК <sup>3</sup> , %	6,72	10,00	0,36
Поражение ПКА*, %	19,33	13,33	0,21
2-сосудистое поражение, %	18,49	20,83	0,64
3-сосудистое поражение, %	20,17	14,17	0,21
Другая локализация стенозов (ветви II порядка), %	1,68	1,67	0,99
Не выполнялась КАГ, %	2,52	0,83	0,30

**Примечание.** <sup>1</sup> – передняя нисходящая артерия; <sup>2</sup> – огибающая артерия; <sup>3</sup> – ветвь тупого края; \* – правая коронарная артерия.

ной артерии (ПКА) достоверно чаще ( $p=0,0267$ ) выполняли в когорте пациентов с ОКС + ФП (табл.3).

После выписки из стационара пациентам из группы ОКС + СР была рекомендована двойная антитромботическая терапия (ДАТ): 34,48% пациентам была назначена ацетилсалициловая кислота (АСК) в комбинации с тикагрелором и 65,52% пациентам – АСК в комбинации с клопидогрелом.

Пациентам из группы ОКС + ФП после выписки из стационара была рекомендована ТАТ (АСК + клопидогрел + антикоагулянт) в 48,04% случаях, в остальных случаях на-

**Таблица 4.** Исход заболевания

Показатель	ОКС + ФП	ОКС + СР	p
Госпитальная летальность, %	14,6	3,7	0,0038
Смерть в течение 6–24 мес, %	12,75	4,59	0,034
Ишемический инсульт в течение 6–24 мес, %	4,49	0	<0,0001
Инфаркт миокарда в течение 6–24 мес, %	9,00	4,00	0,3
Все кровотечения, %	30,33	0	<0,0001
Жизнеугрожающие кровотечения <sup>1</sup> , %	4,49	0	<0,0001
Малые кровотечения <sup>2</sup> , %	25,84	0	<0,0001

**Примечание.** <sup>1</sup> – геморрагический мозговой инсульт, желудочно-кишечное кровотечение; <sup>2</sup> – носовое, десневое, геморроидальное кровотечение, синяки.

**Таблица 3.** Реваскуляризация миокарда

Показатель	ОКС + ФП	ОКС + СР	p
ТЛТ, %	16,67	26,05	0,078
ТЛТ + ЧТКА, %	16,8	9,17	0,08
ЧТКА, %	42,86	53,33	0,10
Безуспешная ЧТКА, %	2,52	0,83	0,30
ЧТКА ПНА, %	12,61	22,50	0,04
ЧТКА ОА, %	2,52	15,00	0,0008
ЧТКА ПКА, %	27,73	15,83	0,026
2-сосудистое ЧТКА, %	0	5,00	0,014
АКШ в плановом порядке, %	10,08	15,00	0,25

значалась ДАТ (АСК + клопидогрел в 33,33%, АСК + ОАК в 5,88%, клопидогрел + ОАК в 12,74%).

Спустя 6 мес – 2 года (в зависимости от времени включения пациента в регистр) проведена оценка выживаемости и частоты развития геморрагических осложнений.

Из 119 пациентов из когорты ОКС + ФП с 17 пациентами потеряна связь и оценить их самочувствие спустя 12 мес после перенесенного эпизода ОКС не представляется возможным. Из оставшихся 102 пациентов 13 (12,75%) пациентов умерли. У 4 (4,49%) пациентов из 89 оставшихся в живых из группы ОКС + ФП за период наблюдения случился ишемический инсульт, еще у 27 (30,33%) – эпизод любого кровотечения, из них у 4 (4,49%) пациентов случилось жизнеугрожающее кровотечение (геморрагический инсульт или массивное кишечное кровотечение), а у 23 (25,84%) пациентов – малые кровотечения (десневые, носовые, геморроидальные, синяки). В группе пациентов ОКС + СР потеряна связь с 11 пациентами, умерли 5 (4,59%) пациентов, нарушения мозгового кровообра-

**Таблица 5.** Антитромбоцитарная терапия, которую получают пациенты спустя 6–12 мес после эпизода острого коронарного синдрома

Показатель	Без геморрагических осложнений (n=62)	С геморрагическими осложнениями (n=27)	p
АСК, %	17,74	14,81	0,73
Клопидогрел, %	0	3,70	0,13
ОАК, %	24,19	37,04	0,21
АСК+клопидогрел, %	16,13	11,11	0,53
АСК+ОАК, %	8,06	11,11	0,64
ОАК+клопидогрел, %	14,52	11,11	0,66
ТАТ, %	11,29	7,41	0,57
Без препаратов, %	8,06	3,70	0,45



ния и кровотечения не зарегистрированы. Высокие риски развития кровотечений (62% пациентов с ФП имели  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED, больший балл по шкале CRUSADE в группе ОКС + ФП в сравнении с группой ОКС + СР) и более преклонный возраст у пациентов с ФП могут объяснить эти данные. Частота развития инфаркта миокарда (ИМ) в отдаленном периоде не отличалась и составила в группах с ФП 9% и без ФП 4% ( $p=0,3$ ). Сведения об исходе заболевания у пациентов представлены в табл. 4.

Из 27 пациентов группы ОКС + ФП, у которых случились геморрагические осложнения, только у 3 (3,37%) пациентов риск по шкале HAS-BLED был  $\geq 3$  баллов. Ишемический мозговой инсульт случился у 4 пациентов, из них у 3 пациентов риск тромбэмболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc был  $\geq 2$  балла. Таким образом, прогностическая ценность таких шкал, как HAS-BLED и CHA2DS2VASc требует дополнительного осмысления и анализа.

Вне зависимости от объема и вида антитромбоцитарной терапии геморрагические осложнения в группе ОКС + ФП были сопоставимы. Антитромбоцитарная терапия, которую пациенты получают спустя 6–12 мес после перенесенного эпизода ОКС, представлена в табл. 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать вывод, что у пациентов группы ОКС + ФП более высокие риски кровотечений (рассчитанные по шкалам CRUSADE и HAS-BLED), летального исхода во время госпитализации и в течение 6 мес после ОКСбпST (шкала GRACE), а также данные пациенты имеют высокий риск тромбэмболических осложнений при ФП (шкала CHA2DS2VASc). Все вышеперечисленное обусловило достоверно более высокую летальность пациентов группы ОКС + ФП как на госпитальном этапе, так и в отсроченном периоде, а также привело к достоверно более высоким осложнениям: ишемическому инсульту и кровотечениям (большим и малым). При использовании шкалы GRACE на фоне ФП расчетный уровень риска может быть завышен вследствие более высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и часто встречающейся депрессии сегмента ST во время эпизода тахикардии. Таким образом, прогностическая ценность шкал HAS-BLED и CHA2DS2VASc требует дополнительного осмысления, анализа и, возможно, корректировки с поправкой на другие факторы риска.

Некоторые авторы полагают, что причиной возникновения ФП может быть острая ишемия миокарда предсер-

дий вследствие окклюзии коронарных артерий выше места отхождения сосудов, кровоснабжающих предсердия [7]. Так или иначе возникновение ФП в остром периоде инфаркта миокарда существенно отягощает состояние больного, ухудшает гемодинамические показатели и приводит к появлению возвратной ишемии миокарда за счет тахисистолии желудочков. Однако в нашем исследовании достоверной разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным КАГ у пациентов с ОКС + ФП и ОКС + СР не выявлено, что, в свою очередь, повлекло отсутствие различий в исследуемых группах по методу реваскуляризации в остром периоде (ТЛТ или ЧТКА).

Согласно данным литературы, вовлечение ПКА в патологический процесс при ОКС + ФП маловероятно [8–10]. Однако, согласно полученным нами данным, выявлена достоверно чаще проводимая реваскуляризация миокарда методом ЧТКА ПНА и/или ОА в группе пациентов ОКС + СР и ЧТКА ПКА в группе пациентов ОКС + ФП.

## ВЫВОДЫ

1. ФП ассоциирована с большей смертностью на госпитальном этапе лечения и спустя 6–24 мес после выписки из стационара, а также сопряжена с многократным повышением риска таких осложнений, как ишемический инсульт и кровотечения.

2. Наличие геморрагических осложнений в нашем исследовании в группе ОКС + ФП не связано с объемом антитромботической терапии.

3. Шкала HAS-BLED не была прогностически значимой в нашем исследовании, что, вероятно, можно связать с небольшой выборкой пациентов и требует дальнейшего анализа.

4. Сравнимые группы пациентов сопоставимы по локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, а также по частоте и методу реваскуляризации миокарда (ЧТКА, ТЛТ, ЧТКА+ТЛТ, АКШ).

Таким образом, наличие ФП, по данным тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю, в условиях существующей реальной клинической практики ассоциируется с существенным ухудшением отдаленного прогноза жизни. Ведение регистра ОКС позволит получить информацию о реальном клиническом течении заболевания, оценить безопасность применяемых медицинских технологий, а также повысить эффективность лечения в условиях реальной клинической практики.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Космачева Елена Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный кардиолог Южного федерального округа и Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

**Татаринцева Зоя Геннадьевна** – врач-кардиолог второй категории, заведующая отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар  
E-mail: tatarintsev\_m@mail.ru

**Порханов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, академик РАН, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

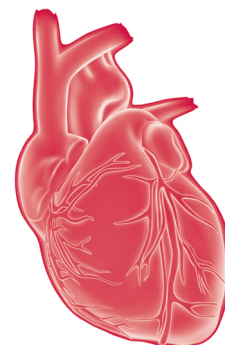
## ЛИТЕРАТУРА

1. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J. et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 1038–1045.
2. Lippi G., Picanza A., Formentini A. et al. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 173. P. 579–580.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962.
4. Сулимов В.А., Явелов И.С., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. М., 2011.
5. Fihn S.D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 118. N 7. P. 511–20.
6. Christopher P. Cannon, M.D., William S. et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, N 25. P. 1879–1887.
7. Shakir D.K., Arafa S.O. Right atrial infarction, atrial arrhythmia and inferior myocardial infarction form a missed triad: a case report and review of the literature // *Can. J. Cardiol.* 2007. Vol. 23. P. 995–997.
8. Sugiura T., Iwasaka T., Takahashi N. et al. Atrial fibrillation with acute myocardial infarction with Q-wave of the inferior wall // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 67. P. 1135–1136.
9. Радха Б., Сайганов С.А., Громыко Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации // *Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова.* 2015. Т. 7, № 1. С. 46–52.
10. Kyriakidis M., Barbetseas J., Antonopoulos A., Skouros C. et al. Early atrial arrhythmias in the myocardial infarction // *Chest.* 1992. Vol. 101. P. 944–947.

## REFERENCES

1. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1038–45.
2. Lippi G., Picanza A., Formentini A., et al. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014; 173: 579–80.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962.
4. Sulimov V.A., Yavelov I.S., Panchenko E.P., et al. Diagnostic and treatment of atrial fibrillation. Recommendations VNOK and VNOA. Moscow, 2011. (in Russian)
5. Fihn S.D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993; 118 (7): 511–20.
6. Christopher P. Cannon, M.D., William S., et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001; 344 (25): 1879–87.
7. Shakir D.K., Arafa S.O. Right atrial infarction, atrial arrhythmia and inferior myocardial infarction form a missed triad: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2007; 23: 995–7.
8. Sugiura T., Iwasaka T., Takahashi N., et al. Atrial fibrillation with acute myocardial infarction with Q-wave of the inferior wall. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 1135–6.
9. Radha B., Saiganov SA, Gromyko T.Yu. Atrial fibrillation in patients with myocardial infarction of the lower localization. *Vestnik Severo-Zapadnovgo gosudarstvennovo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Vestnik of the North-West State Medical University Named after. I.I. Mechnikov].* 2015; 7 (1): 46–52. (in Russian)
10. Kyriakidis M., Barbetseas J., Antonopoulos A., Skouros C., et al. Early atrial arrhythmias in the myocardial infarction. *Chest.* 1992. 101. P. 944–7.

# Вариабельность артериального давления и эпизоды гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией



Ермасова С.А.,  
Шварц Ю.Г.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Статья посвящена обзору литературы по теме возникновения эпизодов гипотензии и артериальной гипотензии в целом у пациентов с артериальной гипертензией. Рассмотрена проблема о допустимой нижней границе артериального давления (АД), о физиологических основах негативного значения его низких показателей у пациентов. Освещены основные клинические проявления и прогностическое значение эпизодов гипотензии. Эпизоды гипотензии рассматриваются как проявление variability АД. Описаны основные виды variability АД, методы оценки, прогностическое значение. Рассмотрены препараты, оказывающие влияние на variability АД.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 65–73.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13006

Статья поступила в редакцию: 24.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## Ключевые слова:

артериальная гипертензия, variability артериального давления, артериальная гипотензия, эпизоды гипотензии

## Blood pressure variability and hypotension episodes in patient with arterial hypertension

Ermasova S.A., Shvarts Yu.G.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

The article presents a review of literature on the occurrence of episodes of hypotension and arterial hypotension in general in patients with arterial hypertension. Problems of arterial pressure (AP) permissible lower limit and physiological basis of low AP negative values are considered. The article is also covering the main clinical manifestations and prognostic significance of hypotension. The occurrence of episodes of hypotension is considered as a manifestation of AP variability, the main types of variability of AP, evaluation methods, prognostic value. The main types of AP variability, evaluation methods, prognostic significance are described. The article also assesses the drugs influencing the variability of arterial pressure.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 65–73.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13006

Received: 24.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

arterial hypertension, blood pressure variability, arterial hypotension, episodes of hypotension

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление  
ВАД – variability артериального давления  
ВЧД – внутричерепное давление  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
САД – систолическое артериальное давление  
ЦПП – среднее артериальное давление  
ЦВД – центральное венозное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СКАД – самоконтроль артериального давления  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
CV – коэффициент вариации  
SD – стандартное отклонение от среднего уровня  
VIM – коэффициент вариации, не зависящий от среднего уровня артериального давления

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия является одним из важнейших модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Уровень артериального давления (АД) коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий, смертно-

стью, осложнениями со стороны почек. Крупный метаанализ, включавший 61 исследование и около 1 млн больных, подтвердил: систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) – это независимые факторы риска инсульта и сердечно-сосудистой смерти [1].

Согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC – 2013, целевыми показателями АД являются следующие значения. Для большинства групп больных целевое значение САД – <140 мм рт.ст. В качестве

целевого уровня ДАД рассматриваются показатели  $<90$  мм рт.ст., за исключением больных сахарным диабетом, для которых целевой уровень ДАД составляет  $<85$  мм рт.ст. [2].

В Рекомендациях Американского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии от 2017 г. представлена обновленная классификация по степеням и предусматривается более агрессивная тактика снижения АД. Нормальным АД считаются значения  $<120$  мм рт.ст. для САД и  $80$  мм рт.ст. для ДАД, уже I степень артериальной гипертензии предполагает повышение САД  $130$ – $139$  мм рт.ст. или ДАД  $80$ – $89$  мм рт.ст. Для пациентов с гипертензией целевые значения АД должны быть  $<130/80$  мм рт.ст. [3–7]. Медикаментозную коррекцию АД рекомендовано назначать уже при уровне АД  $130$ – $139/80$ – $89$  мм рт.ст. при наличии у пациента сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, или 10-летнего сердечно-сосудистого риска  $\geq 10\%$  [8–10].

## ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ НИЖНИЕ ГРАНИЦЫ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Следует обратить внимание на отсутствие в клинических рекомендациях данных о нижних границах целевых значений АД. В ходе клинических исследований и мета-анализов получены следующие эпидемиологические данные о прогностическом значении низких показателей АД [2].

В исследовании TRANSCEND доказана связь САД  $\geq 140$  мм рт.ст. с повышенной частотой исходов всех типов (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по причине сердечной недостаточности, смерть в результате сердечно-сосудистой патологии или по другим причинам) в сравнении с величиной САД от  $120$  до  $140$  мм рт.ст. В то же время у пациентов с САД  $<120$  мм рт.ст. в период лечения наблюдалось увеличение смерти от сердечно-сосудистой патологии и любых причин по сравнению с пациентами, у которых САД находилось в пределах  $120$ – $140$  мм рт.ст. Среднее значение ДАД  $<70$  мм рт.ст. в период лечения сопровождалось увеличением вероятности инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и смерти по любым причинам по сравнению с величиной ДАД  $70$ – $80$  мм рт.ст. При ДАД на уровне около  $75$  мм рт.ст. наблюдалась самая низкая вероятность кардиоваскулярных событий [11].

10-летнее наблюдательное исследование проводилось на американской популяции (всего  $689\,051$  человек с артериальной гипертензией и без нее). Было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией постоянный контроль АД в терапевтическом диапазоне  $120$ – $140$  мм рт.ст. сопровождался значимым снижением смертности от всех причин. При стойком сохранении САД в диапазоне  $>140$  мм рт.ст. или при САД  $100$ – $120$  мм рт.ст. регистрировалась наиболее высокая смертность [12].

Исследование ONTARGET включало  $25\,588$  пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом или сахарным диабетом и поражением органов-мишеней. При сни-

жении САД  $<130$  мм рт.ст. регистрировалось прогрессивное увеличение сердечно-сосудистой смертности [13].

Исследование IDNT включало  $1590$  больных с диабетической нефропатией. Снижение САД  $<120$  мм рт.ст. было сопряжено с увеличением риска возникновения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сердечно-сосудистой смертности, ДАД  $<85$  мм рт.ст. было ассоциировано с увеличением риска развития инфаркта миокарда и смертности от всех причин [14].

В исследованиях G. Güder было показано увеличение риска смерти у больных с ХСН при низком уровне САД. Однако автор подчеркивает, что высокое САД указывает на более раннюю фазу ХСН с сохраненной фракцией выброса [15].

Исследования ROADMAP, INVEST, включавшие больных сахарным диабетом типа 2, подтвердили зависимость между низкими показателями САД и коронарными событиями [16, 17].

В исследовании EPESE изучалась взаимосвязь уровня АД со смертностью у пожилых людей. Выявлен отрицательный эффект от агрессивного снижения САД в виде увеличения общей смертности, а также был сделан вывод о том, что общая и сердечно-сосудистая смертность увеличивалась у пациентов с низким диастолическим АД ( $<75$  мм рт.ст.) [18].

Очевидно, тактика контроля АД, «чем ниже, тем лучше», не оправдывает себя.

## ФЕНОМЕН J-ОБРАЗНОЙ КРИВОЙ

Эксперты пришли к выводу, что прогностическая польза от снижения АД имеет вид J-образной кривой, т.е. преимущества от снижения САД или ДАД до низких значений будут меньше, чем от их снижения до средних показателей. Однако следует отметить, что такая зависимость не прослеживается в отношении частоты возникновения инсультов. Так, в вышеупомянутом исследовании ONTARGET снижение САД не сопровождалось учащением цереброваскулярных конечных точек. А IDNT показало уменьшение частоты инсультов на фоне ДАД  $<85$  мм рт.ст. [14]. Ряд крупных метаанализов также подтверждает наличие J-кривой в отношении коронарных событий, САД и ДАД, и не выявляет такой зависимости между САД и инсультами [19, 20].

Наличие J-феномена можно объяснить с физиологической точки зрения. Имеется порог как низкого, так и высокого АД, необходимый для ауторегуляции кровотока внутренних органов. В отношении коронарного кровотока известно, что наполнение коронарных сосудов происходит за счет перфузионного давления, которое определяется как разница между диастолическим давлением в аорте и конечным диастолическим давлением в левом желудочке. В случае падения коронарного перфузионного давления  $<40$ – $50$  мм рт.ст., ток крови в коронарных артериях во время диастолы снижается [21]. P.D. Owens в своей работе выделил ишемию миокарда, индуцированную гипотензией. Ишемия диагностировалась как эпизоды депрессии сегмента ST не менее  $1$  мин на



фоне снижения АД (по данным СМАД). При этом безболевая и симптомная ишемия возникала преимущественно на фоне снижения ДАД [22].

Церебральное перфузионное давление (ЦПП) определяется по формуле: ЦПП = среднее артериальное давление – ВЧД – ЦВД. Сосуды головного мозга реагируют на изменения ЦПП вазоконстрикцией или вазодилатацией. Мозговой кровоток обладает высокой способностью к ауторегуляции. При колебаниях среднего артериального давления от 60 до 140 мм рт.ст., а при артериальной гипотензии и при более высоких величинах мозговой кровоток остается постоянным [23].

Таким образом, с учетом данных фундаментальной науки и клинических исследований избыточное снижение АД у больных с артериальной гипотензией потенциально опасно. При этом данные клинических исследований показывают неблагоприятное прогностическое значение средних показателей САД и ДАД.

При распространении в клинической практике метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) обнаружено, что у пациентов со стойкой гипертонией нередко имеют место кратковременные эпизоды падения АД, патогенез и причины которых до конца не ясны [24].

Чем является низкое АД: следствием избыточного медикаментозного воздействия или отражением тяжести поражения органов-мишеней, пока не ясно, как не до конца понятно, может ли быть эпизод гипотензии самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов. Очевидно лишь, что подобные эпизоды бывают весьма опасны.

## ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИЗОДОВ ГИПОТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕЗИЕЙ

Согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертонии, САД <120 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. расценивается как оптимальное. Вопрос о нижних границах оптимального АД остается открытым [2]. Применяются различные критерии артериальной гипотензии. Как ориентир, можно использовать цифры, полученные P.D. Owens и E.T. O'Brien в популяционном исследовании AIBS на основании СМАД (см. таблицу) [25].

Но, очевидно, что определенного уровня АД недостаточно, чтобы расценить данное состояние как патологическое. Авторы ряда зарубежных публикаций предлагают считать гипотензией состояние с любым уровнем АД, ниже нормального для данного индивидуума [26–28].

Можно предположить, что эпизоды гипотонии, сопровождающиеся соответствующей симптоматикой, являясь проявлением более значимого нарушения ауторегуляции кровотока внутренних органов и прогностически неблагоприятны. Уровень снижения АД, сопровождающийся плохим самочувствием пациента, индивидуален и может зависеть от фоновых заболеваний, степени поражения органов-мишеней, состояния сосудистого русла. Среди вариантов краткосрочного снижения АД наиболее изучены ортостатическая и постпрандиальная гипотензия. Есть данные о связи данных эпизодов с риском смерти [24, 29, 30].

Преходящая артериальная гипотензия у больных с гипертонической болезнью изучалась в ряде работ. Так, К.В. Протасов и В.Б. Боронова обследовали 260 больных (средний возраст – 73,2±7,3 года). Эпизоды гипотензии анализировались по данным СМАД в сопоставлении с дневниками самочувствия пациентов. Большинство случаев гипотензии возникало во время бодрствования и не сопровождалось никакими симптомами. Среди клинических проявлений отмечены тяжесть в голове, головная боль, головокружение, кардиалгия, одышка, головная боль в сочетании с кардиалгией. Однако, по результатам исследования К.В. Протасова и В.Б. Бороновой, только 9% эпизодов гипотензий возникали при переходе в ортостаз, 5% были связаны с приемом пищи, 19% отмечались во время физической нагрузки. В остальных случаях причина и механизм развития гипотензивного эпизода не выяснены. В группе больных с транзиторными эпизодами гипотензии обращало внимание преобладание следующих признаков: увеличенный объем талии, повышенный уровень холестерина, большая масса миокарда левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая болезни почек, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин [31].

Д.В. Серова изучала клиническое и прогностическое значение транзиторной артериальной гипотензии у больных с ХСН. Определялась частота эпизодов артериальной гипотензии на основании показателей СМАД. Выявлено, что у пациентов с ХСН наблюдается высокая частота транзиторной артериальной гипотензии, у них достоверно чаще имеется хроническая болезнь почек, а также повы-

Нижние границы нормальных средних показателей артериального давления в дневное и ночное время суток

Пол и возраст	Нижние границы нормальных средних показателей АД днем (САД/ДАД, мм рт.ст.)	Нижние границы нормальных средних показателей АД ночью (САД/ ДАД, мм рт.ст.)
Мужчины моложе 50 лет	108/65	90/48
Мужчины старше 50 лет	108/68	87/50
Женщины моложе 50 лет	100/60	84/45
Женщины старше 50 лет	90/60	84/49

шена сосудистая жесткость. Наличие эпизодов транзиторной гипотензии ассоциировано с неблагоприятным 2-летним прогнозом в отношении риска развития нефатального инфаркта миокарда [32].

И.Н. Барыкина в своей кандидатской диссертации анализировала соотношение индекса гипотензии, определяемого при СМАД, и качества жизни у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Выявлено, что у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией отмечается увеличение эпизодов артериальной гипотензии в ночные часы на 20,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с более молодыми пациентами, и это сопровождается ухудшением качества жизни, определяемого на основании стандартных опросников. Назначение амлодипина и продленных форм нифедипина в качестве монотерапии снижает индекс гипотензии по ДАД у этой группы пациентов соответственно на 16,7 и 34,7% ( $p < 0,05$ ), что сопровождается улучшением качества жизни [33].

Наличие эпизодов гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией, очевидно, отражают высокую вариабельность АД (ВАД), т.е. отклонения АД от средних значений.

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВИДЫ, КРИТЕРИИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Вопрос суточной ВАД давно освещается в литературе [34]. Степень ВАД при СМАД выражают стандартным отклонением от среднего ( $SD$ ) [35]. Усугубление поражения органов-мишеней и частота нежелательных исходов коррелировали с суточной ВАД [36–37]. Прогностическое значение суточной ВАД независимо от средних показателей в отношении риска сердечно-сосудистой смертности было показано в исследовании PAMELA [38]. Дневная вариабельность САД, разница между дневным и ночным САД наряду с возрастом, курением, уровнем глюкозы крови натощак явились значимыми факторами развития каротидного атеросклероза у больных с первичной артериальной гипертензией [39].

В дальнейшем внимание исследователей сосредоточилось на долгосрочной ВАД – отклонениях АД от среднего уровня в течение длительных промежутков времени (visit-to-visit variability). Этот вид ВАД определяется как  $SD$  или как коэффициент вариации ( $CV$ ), который высчитывается как отношение  $SD$  к  $M$ , где  $M$  – среднее значение АД. Позже для описания ВАД «от визита к визиту» был выведен более точный коэффициент  $VIM$  (variation independent of mean), не зависящий от уровня среднего АД [40]. ВАД в разные дни (day-to-day variability) рассчитывается как  $SD$  отдельно для утреннего и вечернего периодов [41].

В 2010 г. появились результаты исследования ASCOT, в котором анализировали влияние различных видов ВАД на вероятность развития инсульта и инфаркта миокарда [42]. Межвизитная вариабельность САД оказалась предик-

тором сердечно-сосудистых катастроф и инсульта независимо от среднего уровня САД. Похожие результаты получены и при анализе вариабельности ДАД, хотя их проспективное значение было ниже по сравнению с САД. Показано, что ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у больных сахарным диабетом, у женщин, курильщиков, при наличии фибрилляции предсердий, инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Межвизитная ВАД по сравнению с краткосрочной была более сильным предиктором сердечно-сосудистых исходов [43].

Помимо корреляции ВАД с цереброваскулярными и кардиоваскулярными событиями, были выявлены и другие взаимосвязи. Среднесрочная вариабельность, т.е. ВАД в разные дни при СКАД, коррелирует с микроальбуминурией и повышением  $BNP$ . Межвизитная вариабельность САД является независимым фактором риска прогрессирования микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом [44]. У пациентов с сахарным диабетом и нефропатией межвизитная ВАД ассоциирована с тяжелыми исходами болезни почек [45]. Межвизитная ВАД является предиктором смерти у пациентов, подвергшихся процедуре коронарного вмешательства с постановкой стента с лекарственным покрытием [46]. Высокая ВАД повышает риск возникновения деменции, в том числе болезни Альцгеймера. Авторы проводили 5-летнее наблюдательное исследование в популяции японцев (всего около 1600 пациентов, средний возраст – 71 год) и выявили более чем 2-кратное повышение вероятности развития болезни Альцгеймера и 3-кратное повышение вероятности возникновения деменции вследствие васкулярных причин у пациентов с высокой ВАД, выявленной в ходе самостоятельного домашнего мониторинга АД. Исследователи подчеркивают преимущества и большую репрезентативность значений АД, полученных при самостоятельном измерении АД пациентом по сравнению с офисными показателями АД [47].

Когда обсуждают границы и целевые уровни АД и ссылаются на показатели и результаты крупных клинических исследований, следует учитывать, что речь идет об усредненных значениях, тогда как индивидуальные значения больных, составляющих подгруппу, где был достигнут успех, отличались от средних, в ряде случаев – значительно.

Так, в исследованиях ACCORD и SPRINT сравнивалась агрессивная тактика снижения АД со стандартной. В этих исследованиях, несмотря на схожие средние значения САД, в группах интенсивной терапии получены разные результаты по конечным точкам. Тактика интенсивной терапии для снижения САД принесла положительный результат в отношении кардиоваскулярных исходов в исследовании SPRINT, чего не было достигнуто в ACCORD. При последующем анализе было показано, что стандартное отклонение достигнутых значений САД как показатель межвизитной вариабельности в группе интенсивного и стандартного лечения составило 8,8 и 8,2 мм рт.ст. соответственно в ACCORD, 6,7 и 5,9 мм рт.ст. в исследовании SPRINT. Таким образом, в группах интенсивного лечения в этих исследованиях было разное количество пациентов с высокой степенью вариабельности – 8,1% в ACCORD,

1,2% в SPRINT. Оба протокола показали, что пациенты с высокой вариабельностью САД имеют более тяжелое нарушение почечной функции, высокий кардиоваскулярный риск, старше по возрасту и большее САД при рандомизации. При оценке тактики агрессивного снижения АД в группах пациентов с одинаковой вариабельностью САД существенных отличий по частоте возникновения конечных точек в обоих исследованиях не выявлено [48].

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК МИШЕНЬ ТЕРАПИИ

Учитывая имеющиеся данные, возникает вопрос о ВАД как о мишени воздействия гипотензивных препаратов и пути уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых событий и других неблагоприятных явлений. Крупный метаанализ провели А. Webb и соавт., где сравнивали влияние монотерапии различными классами гипотензивных препаратов и плацебо на ВАД. Было показано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция и петлевые диуретики достоверно снижали межвизитную вариабельность САД по сравнению с плацебо [49]. В исследовании X-CELLENT, в которое были включены 577 пациентов, сравнивали влияние на суточную вариабельность АД, измеренную с интервалом в 3 мес, амлодипина, индапамида-ретард, кандесартана и плацебо. Все активные препараты вызывали гипотензивный эффект, но только индапамид-ретард и амлодипин достоверно снижали суточную вариабельность [50]. Наибольший интерес представляет влияние комбинированной гипотензивной терапии на долгосрочную ВАД. Добавление к уже имеющейся гипотензивной терапии антагонистов кальция достоверно снижало вариабельность САД, другие классы гипотензивных препаратов не

показали такого эффекта [51]. Y. Matsui и соавт. изучали вариабельность, подсчитанную на основании данных АД, самостоятельно измеряемого пациентами. Было выяснено, что добавление антагониста кальция азелнидипина к лечению олмесартаном приводило к большему снижению ВАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), чем добавление гидрохлортиазида при схожем снижении средних цифр АД. Также была показана взаимосвязь снижения ВАД со снижением скорости пульсовой волны, оцененной прибором SphygmoCor, на фоне лечения азелнидипином [52]. Если рассматривать антагонисты кальция как препараты, снижающие ВАД, возникает вопрос: имеются ли различия в частоте возникновения клинически значимых эпизодов гипотензии у пациентов, принимающих кальциевые антагонисты и не принимающих их.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом транзиторная артериальная гипотензия как одна из составляющих ВАД, вероятно, является весьма неблагоприятным фактором. В настоящее время активно анализируются причины, частота возникновения и прогностическое значение эпизодов гипотензии, выявляемых при СМАД. Следует отметить, однако, что более высокой прогностической ценностью обладают показатели межвизитной ВАД. Очевидно, эпизоды гипотензии, отмеченные самим пациентом, также могут иметь большее клиническое и прогностическое значение. В этой связи представляется интересным выявление гипотензивных состояний по данным СКАД пациентами в течение длительного времени, изучение симптомных и асимптомных эпизодов снижения АД, частоты их возникновения, возможных причин, поражения органов-мишеней, а также возможностей для их коррекции.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ермасова Светлана Александровна** – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

E-mail: sver4@yandex.ru

**Шварц Юрий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

E-mail: shwartz58@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 1903–1913.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J. et al. 2013 ESH/ESC 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 // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 28. P. 2159–2219.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. P. 613–622.
- Xie X., Atkins E., Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2015. Vol. 387. P. 435–443.

5. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P. et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2, N 7. P. 775–781.
6. Bangalore S., Toklu B., Gianos E. et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT insights from a network meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Med.* 2017. Vol. 130, N 6. P. 707–719.
7. Verdecchia P., Angeli F., Gentile G. et al. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis // *Hypertension.* 2016. Vol. 68. P. 642–653.
8. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2016. Vol. 387, N 10022. P. 957–967.
9. Sundstrom J., Arima H., Woodward M. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9943. P. 591–598.
10. Sundstrom J., Arima H., Jackson R. et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 162 P. 184–191.
11. B hm M., Schumacher H., Teo K.K. et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials // *Lancet.* 2017. Vol. 389, N 10085. P. 2226–2237.
12. Dumas M., Tsioufis C., Fletcher R., Amdur R. et al. Time in therapeutic range, as a determinant of all cause mortality in patients with hypertension // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. Article ID e007131.
13. Sleight P., Redon J., Verdecchia P., Mancia G. et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study // *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27, N 7. P. 1360–1369.
14. Hunsicker L.G., Atkins R.C., Lewis J.B., Braden G. et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // *Kidney Int. Suppl.* 2004. Vol. 92. P. 99–101.
15. G der G., Frantz S., Bauersachs J., Allolio B. et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2009. Vol. 2. P. 563–571.
16. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A. et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 907–917.
17. Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M., Bavry A.A. et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease // *JAMA.* 2010. Vol. 304. P. 61–68.
18. Cornoni-Huntley J., Ostfeld A.M., Taylor J.O., Wallace R.B. et al. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology // *Aging (Milano).* 1993. Vol. 5 (1). P. 27–37.
19. Farnett L., Mulrow C.D., Linn W.D., Lucey C.R. et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? // *JAMA.* 1991. Vol. 265. P. 489–495.
20. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C.C., Zuckerman A.L. et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2897–2908.
21. Ivanovic B., Tadic M. When does low normal blood pressure become too low? The J-curve phenomenon // *Acta Cardiol.* 2014. Vol. 69, N 2. P. 121–129.
22. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? // *Heart.* 1999. Vol. 82, N 4. P. 477–481.
23. Гайтон А.К. Медицинская физиология М. : Логосфера, 2008. 852 с.
24. Хирманов В.Н., Тюрина Т.В. Профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипер- и гипотензией и влияние на него физиологических нагрузок // *Кардиология.* 2002. Т. 42, № 7. С. 44–46.
25. Owens P.E., Lyons S.P., O'Brien E.T. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hum. Hypertens.* 2000. Vol. 14, N 4. P. 243–247.
26. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure // *Lancet.* 1987. Vol. 1(8533). P. 581–584.
27. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Subgroup and Per-Protocol Analysis of the Randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. P. 1681–1691.
28. Wieling W., Ganzeboom K., Krediet C. et al. Initial diagnostic strategy in the case of transient loss of consciousness: the importance of the medical history // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2003. Vol. 147. P. 849–854.
29. Fagard R.H., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly // *Hypertension.* 2010. Vol. 56, N 1. P. 56–61.
30. Fisher A.A., Davis M.W., Srikusalanukul W. et al. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53, N 8. P. 1313–1320.
31. Протасов К.В., Боронова В.Б. Преходящая артериальная гипотензия у больных гипертонической болезнью: взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней // *Артериальная гипертензия.* 2011. Т. 17, № 6. С. 531–536.
32. Серова Д.В. Клиническое и прогностическое значение транзитной артериальной гипотонии у больных с хронической сердечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2018.
33. Барыкина И.Н. Индекс гипотонии и качество жизни у больных артериальной гипертензией пожилого возраста при терапии антагонистами кальция : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006.
34. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2007. Vol. 20. P. 154–161.
35. Горбунов В. М. Современные представления о вариабельности артериального давления // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8, № 6. С. 810–818.
36. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // *J. Hypertens.* 1993. Vol. 11. P. 1133–1137.



37. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J., Winbeck K. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 1536–1541.
38. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the PAMELA // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 1265–1270.
39. Chi X., Li M., Zhan X., Man H. et al. Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients // *Comput. Biol. Med.* 2018. Vol. 92. P. 73–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbimed.2017.03.012>.
40. Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: clarity for clinical practice // *Hypertension*. 2010. Vol. 56. P. 179–81.
41. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. P. 212–218.
42. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 895–905.
43. Ushigome E., Fukui M., Hamaguchi M., Tanaka T. et al. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study // *J. Hum. Hypertens.* 2014 Feb 7.
44. Noshad S., Mousavizadeh M., Mozafari M., Nakhjavani M. et al. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes // *J. Hum. Hypertens.* 2013. Vol. 28, N 1. P. 37–43.
45. McMullan C.J., Lambers Heerspink H.J., Parving H.H., Dwyer J.P. et al. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 64, N 5. P. 714–722.
46. Seo S.M., Chung W.B., Choi I.J., Koh Y.S. et al. Visit-to-visit variability of systolic blood pressure predicts all-cause mortality in patients received percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *Heart Vessels*. 2018. Vol. 33, N 5. P. 489–497.
47. Oishi E., Ohara T., Masayo S., Hata J. et al. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population // *Circulation*. 2017. Vol. 136, N 6. P. 516–525.
48. Huang C., Dhruva S., Coppi A., Warner F. et al. Systolic Blood Pressure Response in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): A Possible Explanation for Discordant Trial Results // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. Article ID e007509.
49. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 906–915.
50. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study // *Hypertension*. 2011. Vol. 58. P. 155–160.
51. Rothwell P.M., Webb A.J.S. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 2860–2865.
52. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure // *Hypertension*. 2012. Vol. 59. P. 1132–1138.

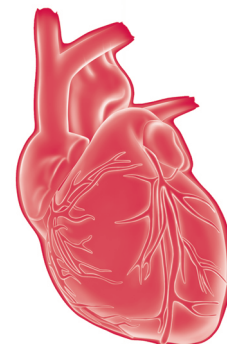
## REFERENCES

1. Lewington S., Clarke R, Qizilbash N., Peto R., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903–13.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., et al. 2013 ESH/ESC 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. *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159–219.
3. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016; 34: 613–22.
4. Xie X., Atkins E., Lv J., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis *Lancet*. 2015; 387: 435–43.
5. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (7): 775–81.
6. Bangalore S., Toklu B., Gianos E., et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2017; 130 (6): 707–19.
7. Verdecchia P., Angeli F., Gentile G., et al. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis. *Hypertension*. 2016; 68: 642–53.
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 957–67.
9. Sundstrom J., Arima H., Woodward M., et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014; 384 (9943): 591–8.
10. Sundstrom J., Arima H., Jackson R., et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 184–91.
11. B hm M., Schumacher H., Teo K.K., et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017; 389 (10085): 2226–37.

12. Dumas M., Tsioufis C., Fletcher R., Amdur R., et al. Time in therapeutic range, as a determinant of all cause mortality in patients with hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007131.
13. Sleight P., Redon J., Verdecchia P., Mancia G., et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* 2009; 27 (7): 1360–9.
14. Hunsicker L.G., Atkins R.C., Lewis J.B., Braden G., et al.; Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl.* 2004; 92: 99–101.
15. Güder G., Frantz S., Bauersachs J., Allolio B., et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 563–71.
16. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A., et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; Vol. 364: 907–17.
17. Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M., Bavry A.A., et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010; 304: 61–8.
18. Cornoni-Huntley J., Ostfeld A.M., Taylor J.O., Wallace R.B., et al. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology. *Aging (Milano).* 1993; 5 (1): 27–37.
19. Farnett L., Mulrow C.D., Linn W.D., Lucey C.R., et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA.* 1991; 265: 489–95.
20. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C.C., Zuckerman A.L., et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2897–908.
21. Ivanovic B., Tadic M. When does low normal blood pressure become too low? The J-curve phenomenon. *Acta Cardiol.* 2014; 69 (2): 121–9.
22. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? *Heart.* 1999; 82 (4): 477–81.
23. Guyton A. *Medical physiology.* Moscow: Logosfera, 2008: 852 p. (in Russian)
24. Hirmanov V.N., Tyurina T.V. The profile of blood pressure in patients with arterial hypertension and hypotension and the impact on it of physiological loads. *Kardiologiya [Cardiology].* 2002; Vol. 42 (7): 44–6. (in Russian)
25. Owens P.E., Lyons S.P., O'Brien E.T. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2000; 14 (4): 243–7.
26. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet.* 1987; 1 (8533): 581–4.
27. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Subgroup and Per-Protocol Analysis of the Randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1681–91.
28. Wieling W., Ganzeboom K., Krediet C., et al. Initial diagnostic strategy in the case of transient loss of consciousness: the importance of the medical history. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003; 147:849–54.
29. Fagard R.H., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension.* 2010; 56 (1): 56–61.
30. Fisher A.A., Davis M.W., Srikusalanukul W., et al. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J Am Geriatr Soc.* 2005. 53 (8): 1313–20.
31. Protasov K.V., Boronova V.B. Transient arterial hypotension in patients with essential hypertension: the relationship with risk factors and the state of target organs. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension].* 2011; 17 (6): 531–6. (in Russian)
32. Serova D.V. Clinical and prognostic value of transient arterial hypotension in patients with chronic heart failure: Diss. Ul'yanovsk, 2018. (in Russian)
33. Barykina I.N. The index of hypotension and quality of life in patients with arterial hypertension of the elderly with the treatment of calcium antagonists: Diss. Volgograd, 2006. (in Russian)
34. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 154–61.
35. Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* 2012; 8 (6): 810–8. (in Russian)
36. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11: 1133–7.
37. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J., Winbeck K., et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation.* 2000; 102: 1536–41.
38. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension.* 2007; 49: 1265–70.
39. Chi X., Li M., Zhan X., Man H., et al. Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients. *Comput Biol Med.* 2018. 92. P. 73–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.03.012>.
40. Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: clarity for clinical practice. *Hypertension.* 2010; 56: 179–81.
41. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *Hypertension.* 2012; 59: 212–8.
42. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet.* 2010; 375: 895–905.
43. Ushigome E., Fukui M., Hamaguchi M., Tanaka T., et al. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *J Hum Hypertens.* 2014; Feb 7.
44. Noshad S., Mousavizadeh M., Mozafari M., Nakhjavani M., et al. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. *J Hum Hypertens.* 2013; 28 (1): 37–43.
45. McMullan C.J., Lambers Heerspink H.J., Parving H.H., Dwyer J.P., et al. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64 (5): 714–22.

46. Seo S.M., Chung W.B., Choi I.J., Koh Y.S., et al. Visit-to-visit variability of systolic blood pressure predicts all-cause mortality in patients received percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart Vessels*. 2018; 33 (5): 489–97.
47. Oishi E., Ohara T., Masayo S., Hata J., et al. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population. *Circulation*. 2017; 136 (6): 516–25.
48. Huang C., Dhruva S., Coppi A., Warner F., et al. Systolic Blood Pressure Response in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): A Possible Explanation for Discordant Trial Results. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e007509.
49. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 906–15.
50. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension*. 2011; 58: 155–60.
51. Rothwell P.M., Webb A.J.S. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011; 42: 2860–5.
52. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S., et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59: 1132–8.

# Парадокс ожирения и постинфарктное ремоделирование у пациентов с Q-инфарктом миокарда



Лебедев П.А.<sup>1</sup>,  
Вербовой А.Ф.<sup>1</sup>,  
Матееску К.А.<sup>1</sup>,  
Александров М.Ю.<sup>2</sup>,  
Паранина Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России  
<sup>2</sup> ГБУ «Курганская поликлиника № 4»

**Цель** – определить влияние ожирения, избыточной массы тела, адипокинов крови на выраженность постинфарктного ремоделирования у мужчин с инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q.

**Материалы и методы.** Обследованы 49 мужчин, экстренно поступившие с острым ИМ с подъемом сегмента ST (средний возраст – 57,06±1,21 года). Исследовали уровни тропонинов I и T, креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), параметры липидного спектра, воспалительной активности, инсулинорезистентности (ИР), снимали электрокардиограмму (ЭКГ), выполняли эхокардиографию и коронарографию с определением индекса стеноза по Gensini, биоимпедансометрию, рассчитывали индексы массы тела (ИМТ), общего (ИОО) и висцерального ожирения (ИВО). Обследование проводили в период госпитализации (1-й визит), через 1 мес после выписки (2-й визит), через 1 год (3-й визит). По индексу производительности миокарда (ИПМлж) все пациенты были разделены на 3 группы.

**Результаты.** Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) наблюдалась у 49% больных, в сочетании с систолической – у 35%. У пациентов с выраженной (2-я группа) и тяжелой (3-я группа) дисфункцией миокарда отмечено достоверное увеличение уровней тропонина I и КФК-МВ, С-реактивного белка (СРБ) крови, а также индекса некроза миокарда по ЭКГ, вместе с тем у пациентов 3-й группы были низкими ИМТ (27,32±0,91 кг/м<sup>2</sup>), процент жировой массы в структуре тела (29,75±1,51%) по сравнению с теми же показателями пациентов 1-й группы – с нормальной миокардиальной функцией (ИМТ – 30,73±1,02 кг/м<sup>2</sup>, содержание жира – 23,3±1,83% при  $p<0,05$ ). Висцеральное ожирение по параметру ИВО связано с меньшим повреждением миокарда по ЭКГ и параметру ИПМлж ( $r=-0,42$ ;  $p<0,001$ ). ИОО был обратно связан с интерлейкином-6 ( $r=-0,45$ ;  $p<0,001$ ) и СРБ ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ). Резистин обратно коррелировал с систолической функцией миокарда ЛЖ, измеренной по скорости смещения митрального кольца ( $r=-0,45$ ;  $p<0,01$ ).

**Заключение.** Избыточная масса тела и ожирение обладают протекторными свойствами у мужчин с ИМ. Наше исследование, будучи пилотным, привлекает внимание к противовоспалительному феномену как возможному объяснению меньшего повреждения миокарда у тучных пациентов при инфаркте.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 74–82.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13007

Статья поступила в редакцию: 14.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018

## Ключевые слова:

адипокины, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование, индекс производительности миокарда, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, висцеральное ожирение, парадокс ожирения

## The paradox of obesity and postinfarction remodeling in patients with the Q-wave myocardial infarction

Lebedev P.A.<sup>1</sup>, Verbovoy A.F.<sup>1</sup>, Mateescu K.A.<sup>1</sup>,  
Aleksandrov M.Yu.<sup>2</sup>, Paraniina E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University

<sup>2</sup>Kurgan Polyclinic # 4

The **aim** is to determine the effect of obesity, overweight, adipokines on the severity of postinfarction remodeling in men with the Q-wave myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** We examined 49 men who received emergency treatment with acute MI with ST elevation (mean age 57.06±1.21 years). We investigated troponins I and T, creatine phosphokinase-MB (CK-MB), lipid spectrum, inflammatory activity, insulin resistance (IR), were studied by ECG, echocardiography, coronarography with Gensini stenosis index, bioimpedanceometry, body mass index (BMI), body obesity index (BAI), visceral obesity index (VAI). The follow-up was conducted during hospitalization (1<sup>st</sup> visit), 1 month after discharge (2<sup>nd</sup> visit), 1 year (3<sup>rd</sup> visit). All patients were divided into 3 groups according to the myocardial performance index (MPI).

**Results.** Diastolic dysfunction of the left ventricle was observed in 49% of patients, in combination with systolic – in 35%. In patients with medium (2<sup>nd</sup> group) and severe (3<sup>rd</sup> group) myocardial dysfunction, there was a significant increase in troponin I and CK-MB, C-reactive protein (CRP) of blood, myocardial necrosis by ECG, as well as low BMI (27.32±0.91 kg/m<sup>2</sup>), the percentage of adipose mass in the body structure (29.75±1.51%) compared with group 1 with normal myocardial function (BMI 30.73±1.02 kg/m<sup>2</sup>, content of adipose tissue 23.3±1.83%,  $p<0,05$ ). Visceral obesity in terms of the VAI parameter is associated with a less myocardial damage of ECG and the MPI parameter ( $r=-0,42$ ,  $p<0,001$ ). BAI was inversely associated with interleukin-6 ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ) and CRP ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Resistin was inversely correlated with the systolic function of the left ventricular, measured by the rate of displacement of the mitral ring ( $r=-0,45$ ,  $p<0,01$ ).

**Conclusions.** Overweight and obesity have protective effects in men with MI. Our study, being a pilot, draws attention to the anti-inflammatory phenomenon, as a possible explanation for less myocardial damage in obese patients with infarction.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 74–82.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13007

Received: 14.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

adipokines, myocardial infarction, postmyocardial remodeling, myocardial productivity index, diastolic dysfunction, systolic dysfunction, visceral obesity, paradox of obesity



**С**овременной точки зрения, ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья (American Society for metabolic and bariatric surgery updates 2014–2015). Избыточная масса тела и тучность, причинами которых являются главным образом нездоровый образ жизни и генетическая предрасположенность, стали пандемией XXI в. Наиболее существенными их осложнениями являются сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Все 3 классических фактора сердечно-сосудистых исходов, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гипергликемия, являются доказанными осложнениями ожирения.

Парадокс ожирения описан в исследованиях, выполненных в последнее время у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ): люди с ожирением и избыточной массой тела имеют более низкий риск смертности после ОИМ, чем пациенты с нормальной массой. Размер очага некроза при инфаркте является важной суррогатной конечной точкой ранней и поздней смертности после ОИМ. Несмотря на высокую распространенность метаболического синдрома у больных с атеросклеротическими заболеваниями, адекватные данные о его влиянии на размер некроза миокарда после ОИМ малочисленны [9]. Некроз миокарда запускает каскад реакций, направленных на репарацию, с развитием рубцовой ткани, и неблагоприятные процессы постинфарктного ремоделирования. Наиболее доступным инструментальным методом в клинической практике, оценивающим степень миокардиального повреждения, является эхокардиография (ЭхоКГ), значительно усовершенствованная в последнее время. Классические параметры ЭхоКГ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) и параметры трансмитрального потока имеют целый ряд недостатков, которые ограничивают их использование при оценке миокардиальной функции и ее динамики. Вместе с тем накоплен значительный опыт в использовании параметров тканевой доплерографии, оценивающей скоростные параметры движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) в течение всего сердечного цикла. Совместное использование скоростных параметров трансмитрального потока и движения ФКМК лежит в основе диагностики диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ и определения ее тяжести в соответствии с последними рекомендациями (ASE/EACI, 2016).

Индекс производительности миокарда ЛЖ (ИПМлж), известный и как Tei-индекс (по фамилии автора) (1995) – это фазовый ЭхоКГ-индекс систолической и диастолической функции, определяемый как сумма фаз изоволюмического напряжения и расслабления к периоду изгнания ЛЖ. Как сообщается, данный индекс эффективен для прогноза в широком поле кардиологической патологии, как у пациентов с хронической АГ [2], так и у пациентов с перенесенным ИМ [15, 16, 23]. Высокие значения ИПМлж,

отражающие увеличение фаз напряжения и расслабления, относительно фазы изгнания ЛЖ были сопряжены с высокой сердечно-сосудистой смертностью. Таким образом, представляется перспективным использование данного параметра в оценке постинфарктного ремоделирования, и актуальным его сравнительное исследование с другими ЭхоКГ-параметрами, специфично определяющими оба типа дисфункции миокарда у пациентов с ИМ в остром и отдаленном периодах, а также его способность влиять на основные факторы повреждения миокарда – маркеры некроза и системной воспалительной реакции.

**Цель** исследования – определить влияние ожирения, избыточной массы тела, уровня адипокинов крови на выраженность постинфарктного ремоделирования у мужчин с ИМ с зубцом Q.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 49 мужчин в возрасте 40–75 лет (средний возраст –  $57,06 \pm 1,21$  года), последовательно поступившие в сосудистый центр ГБУЗ «Саратовская областная клиническая больница им. В.Д. Серedaвина» с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST и подтвержденным в дальнейшем исходом в ИМ с зубцом Q.

**Критерии включения:** мужской пол, возраст от 40 до 75 лет, время от начала ангинозных болей не позднее 12 ч, стойкий подъем сегмента ST и/или патологический зубец Q в двух соседних отведениях на ЭКГ, повышение маркеров некроза миокарда в крови (тропонины I, T, КФК-МВ).

**Критерии исключения:** тяжелые заболевания, определяющие прогноз, – онкопатология, хроническая почечная, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД).

В исследование включали больных с ХСН I–IIA стадий, с I – 25 (51%) больных, с IIA – 24 (49%), оценивали перед выпиской пациента из стационара. Диагностические критерии – наличие характерных симптомов ХСН, а также данных физикального и инструментальных методов обследования, доказывающих, что эти симптомы связаны с поражением сердца.

Все больные были обследованы в соответствии с принятыми стандартами – исследовали биохимические параметры плазмы крови: уровни тропонинов I и T, КФК-МВ, глюкозы, общего холестерина, параметры липидного спектра, проводили регистрацию серий ЭКГ, выполняли ЭхоКГ. В течение 1-х суток госпитализации определяли адипокины: лептин, резистин и адипонектин. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием получили 42 (85%) пациента, тромболизис проведен 7 (15%). Эффективность процедур подтверждена во всех случаях, время «боль–реваскуляризация» – от 1 ч 45 мин до 23 ч. Всем пациентам проводили ЭхоКГ в течение 24 ч с момента поступления с определением фракции выброса (ФВ) по Симпсону, оценивали подвижность латерального отдела ФКМК методом тканевой доплерографии с целью оценки общей сократимости ЛЖ и параметров диастолы, рассчитывали ИПМлж. Дополнительно при поступлении исследовали уровни интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ). Размеры инфаркта по ЭКГ-

критериям для каждого пациента определяли по алгоритму, предложенному D.G. Strauss, R.H. Selvester [21].

Через 1 мес (2-й визит) после выписки из стационара повторно исследовали биохимические показатели крови, уровни интерлейкина-6 и адипокины, а также параметры ЭхоКГ. Концентрацию адипокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов фирмы DBC (США) (лептин) и BioVendor (Чехия) (резистин и адипонектин). ЭхоКГ повторно проводили через 1 год (3-й визит) после выписки.

Перед выпиской (1-й визит) и через 1 год после инфаркта (3-й визит) всем пациентам была проведена биоимпедансометрия с определением состава тела.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = (Масса\ тела, кг) / (Рост^2, м^2)$ .

Помимо ИМТ, существует еще один антропометрический индекс – индекс общего ожирения (body adiposity index) (ИОО), этот метод измерения количества жира в организме человека, в отличие от ИМТ, рассчитывается без использования массы тела. Он учитывает в своей формуле рост (м) и окружность бедер (см) и характеризует гиноидный тип ожирения.

ИОО рассчитывался по формуле:

$$ИОО = (Окружность\ бедер, см) / (Рост, м)^{1,5} - 18.$$

Значение ИОО <11% у мужчин расценивается как дефицит массы тела, 11–23% – норма, 24–28% – избыточная масса, >29% – ожирение.

Индекс висцерального ожирения (visceral adiposity index) (ИВО) представляет собой гендерно-специфический математический индекс, учитывающий окружность талии, ИМТ, уровни триглицеридов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), косвенно выражающих висцеральную функцию жировой ткани и ее чувствительность к инсулину [3], т.е. он отражает метаболически неблагоприятный андронидный тип ожирения.

ИВО рассчитывали по формуле:

$$ИВО = \frac{(Окружность\ талии, см)}{39,68 + 1,88 \times (ИМТ, кг/м^2)} \times \frac{(Триглицериды, ммоль/л)}{1,03} \times \frac{1,31}{(ЛПВП, ммоль/л)}.$$

Предполагается, что ИВО <1 у здоровых людей с нормальным распределением жировой ткани и нормальными уровнями триглицеридов (ТГ) и ЛПВП [1].

Для статистической обработки данных использовали пакет Statistica 6. Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . Силу связи между переменными определяли методом парной корреляции по Спирмену. Достоверность оценивали с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали <0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании ИМТ у пациентов с ОИМ в среднем составил  $28,75 \pm 0,59$  кг/м<sup>2</sup>. С нормальным ИМТ было 22% пациентов, с избыточной массой – 51%, с ожирением – 27%. Распределение пациентов с ОИМ по ИОО: лишь у 2% больных были нормальные значения данного индекса, у 42% – избыточная масса тела, у 56% – ожирение.

По ИВО с нормальным распределением жировой ткани и уровнями ТГ и ЛПВП было 38% больных, а с метаболически неблагоприятным ожирением – 62%. Таким образом, основываясь на новых классификациях ожирения (по ИИО и ИВО), больных с ожирением было почти в 2 раза больше, чем по классическому ИМТ. Пациенты с клиническими проявлениями ИБС по данным показателям имели не только более выраженное ожирение, но и его более неблагоприятный тип.

Несмотря на перенесенный ОИМ с формированием зубца Q на ЭКГ у всех пациентов, вошедших в наше исследование, тяжелая систолическая дисфункция по параметрам ЭхоКГ наблюдалась редко. В основном выявляли умеренное снижение ФВ (40–45%) при отсутствии увеличения конечно-систолического размера и удовлетворительных показателях скорости смещения кольца митрального клапана в систолу (МКсист). Мы связываем это с тем, что все пациенты получали ЧКВ или тромболизис с доказанным эффективным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии, и это сопровождалось ограничением зоны некроза, они находились на постоянной терапии препаратами, которые имеют доказанный эффект для профилактики постинфарктного ремоделирования, являющегося основой хронической сердечной недостаточности (ХСН) в дальнейшем: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), сартаны, β-блокаторы, по показаниям спиронолактон. Например, на 2-м визите β-блокаторы принимали 98% пациентов, иАПФ – 69%, сартаны – 8%, тиазидовые диуретики – 4%, блокаторы минералокортикоидных рецепторов – 14%. Частота использования указанных групп препаратов на 3-м визите достоверно не изменилась.

По результатам 2-го визита без дисфункции миокарда ЛЖ выявлено 16% пациентов, с ДД ЛЖ I степени – 31%, II степени – 18% (всего 49%) и с сочетанием систолической и ДД ЛЖ – 35%. Таким образом, очевидно преобладание ДД, о чем свидетельствует уменьшение скорости смещения кольца митрального клапана в раннюю диастолу:  $E_m$  (в норме >10 см/с), увеличение отношения  $E/E_m > 8$  указывает на рост давления заполнения ЛЖ, что подтверждает увеличение диаметра левого предсердия (в норме <4,2 см). ИПМлж чувствительно отреагировал на миокардиальное повреждение, оставаясь в пределах нормы только у 5 больных. Ни один обсуждаемый параметр не имел достоверных изменений при проспективном наблюдении.

Сообразно цели исследования, все пациенты были разделены на 3 группы: с нормальной миокардиальной функцией (1-я группа), с выраженной миокардиальной дисфункцией (2-я группа) и с тяжелой дисфункцией миокарда ЛЖ (3-я группа) по ИПМлж (табл. 1).

У пациентов с выраженной дисфункцией миокарда (2-я группа по параметру ИПМлж) имеется тенденция, которая становится статистически значимой в 3-й группе с тяжелой миокардиальной дисфункцией по увеличению уровней тропонина и КФК-МВ крови, а также по индексу некроза миокарда ЛЖ по ЭКГ (табл. 1). Соответственно в этих группах (табл. 2) большие конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, меньше ФВ, МКсист, больше снижена скорость раннего

**Таблица 1.** Сравнение количественных признаков в группах в зависимости от величины индекса производительности миокарда левого желудочка

Параметр	ИПМлж 0,33–0,55 1-я группа (n=18)	ИПМлж 0,56–0,78 2-я группа (n=15)	ИПМлж 0,79–1 3-я группа (n=16)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,73±1,02	29,13±0,72	27,32±0,91*
Содержание жира, % (3)	29,75±1,51	27,39±1,05	23,3±1,83*
Жировая масса, кг, нормированная по росту (3)	31,31±3,74	24,09±1,33	19,64±2,45*
Лептин, нг/мл (1)	27,48±2	26,52±2,41	25,37±2,18
Лептин, нг/мл (2)	17,8±1,35	16,07±1,13	16,49±1,78
Резистин, нг/мл (1)	8,32±1,56	10,65±1,73*	7,87±0,76
Резистин, нг/мл (2)	5,81±0,38	7,33±0,61*	7,36±0,54*
Адипонектин, мкг/мл (1)	9,02±0,55	8,62±0,58	9,38±0,58
Адипонектин, мкг/мл (1)	10,92±0,81	12,1±0,41	12,02±0,9
Интерлейкин-6, пг/мл (1)	7,03±0,89	8,26±0,71	7,85±0,88
Интерлейкин-6, пг/мл (2)	3,35±0,23	3,71±0,44	3,62±0,8
КФК-МВ, ед/л	138,48±35,44	252,32±87	288,35±75,66*
Тропонин, мкг/л	28,58±7,82	37,78±7,51	64,43±8,45*
СРБ, мг/л	11,72±5,36	18,19±5,36	32,63±9,66*
СКФ по Кокрофту–Голту, мл/мин	96,52±8,62	87,4±4,42	76,08±4,92*
Размер инфаркта по ЭКГ, %	18,35±2,38	24,43±2,01*	25,76±2,94*

**Примечание.** ИПМлж – индекс производительности миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; КФК-МВ – креатинфосфокиназа, МВ-фракция; СРБ – С-реактивный белок; СКФ по Кокрофту–Голту – скорость клубочковой фильтрации, измеренная по формуле Кокрофта–Голта; (1) – параметр, измеренный при 1-м визите; (2) – параметр, измеренный при 2-м визите; (3) – параметр, измеренный при 3-м визите; \* – достоверность в сравнении с 1-й группой –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

**Таблица 2.** Эхокардиографические параметры в группах в зависимости от величины индекса производительности миокарда левого желудочка

Параметр	ИПМлж 0,33–0,55 1-я группа (n=18)	ИПМлж 0,56–0,78 2-я группа (n=15)	ИПМлж 0,79–1 3-я группа (n=16)
КДР ЛЖ, см (1)	5,05±0,09	5,45±0,13*	5,81±0,13**
КСР ЛЖ, см (1)	3,46±0,09	3,78±0,13	4,28±0,16**
ФВ ЛЖ, % (1)	55,15±1,74	51,74±2,15	48,35±2,7*
МКсист, см/с (1)	0,09±0,01	0,07±0,01*	0,06±0,01*
Ем, см/с (1)	0,11±0,01	0,08±0,01*	0,05±0,01*
Е/Ем (1)	6,25±0,54	8,75±0,94*	13,9±0,7*
ИММ ЛЖ (1)	145,7±6,56	165,8±8,07	174,55±11,38*
КДР ЛЖ, см (2)	5,14±0,16	5,59±0,15*	5,65±0,14*
КСР ЛЖ, см (2)	3,44±0,13	3,8±0,14	4,12±0,19*
ЛП, см (2)	4,31±0,12	4,55±0,13*	4,51±0,18
Ем, см/с (2)	0,1±0,01	0,08±0,01*	0,06±0,01**
Е/Ем (2)	7,03±0,79	11,23±1,88*	14,66±1,89**
ТЗС ЛЖ, см (3)	1,34±0,08	1,37±0,06	1,07±0,1*
ТМЖП д, см (3)	1,48±0,09	1,49±0,06	1,27±0,11*

**Примечание.** КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки в диастолу; ТМЖП д – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЛП – диаметр левого предсердия; ФВ – фракция выброса; МКсист – пиковая скорость движения кольца митрального клапана в систолу; Ем – пиковая скорость смещения кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения; Е – пиковая скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИПМлж – индекс производительности миокарда левого желудочка; (1) – параметр, измеренный при 1-м визите; (2) – параметр, измеренный при 2-м визите; (3) – параметр, измеренный при 3-м визите; \* – достоверность в сравнении с 1-й группой –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

диастолического расслабления  $E_m$  при значительном увеличении соотношения  $E/E_m$ , отражающего повышение диастолического давления в левых отделах сердца. Таким образом, ИПМлж соответствует классическим ЭхоКГ-параметрам, отражая степень повреждения миокарда, пропорциональную размеру некроза, а также функциональные изменения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ.

Другим интересным фактом (см. табл. 1) является низкий ИМТ, уменьшение процента жировой массы в структуре тела, а также жировой массы, нормированной по возрасту, при увеличении концентрации резистина при 2-м визите в группе с тяжелым постинфарктным повреждением (3-я группа). Эти данные представляются парадоксальными и требуют объяснения. Вполне ожидаемы прямые корреляции ИВО с инсулином ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ), индексом инсулинорезистентности ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ) и резистином ( $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ). Индекс ИОО также коррелировал с резистином ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ), отражая классические представления об участии ожирения в обмене глюкозы. Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляют негативные взаимосвязи параметров ожирения (ИОО) с маркером воспалительной системной реакции – интерлейкином-6 ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ), С-реактивным белком ( $r=-0,31$ ,  $p<0,01$ ). То есть наряду с потенцированием инсулинорезистентности путем участия резистина ожирение в условиях ОИМ связано с меньшей воспалительной активностью и меньшей степенью некроза по данным ЭКГ-анализа. Обнаруженная нами обратная корреляция уровня резистина с систолической функцией миокарда ЛЖ, измеренной по скорости смещения митрального кольца МКсист ( $r=-0,45$ ;  $p<0,01$ ), очевидно, подтверждает влияние резистина на процессы раннего постинфарктного ремоделирования сердца.

Об этом же говорит обратная корреляция индекса ИВО с ИПМлж ( $r=-0,42$ ,  $p<0,001$ ). Парадоксально не только то, что параметры ожирения (см. табл. 1) менее представлены в группе с выраженным миокардиальным повреждением, но и то, что именно висцеральное ожирение, агрессивное с позиций неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов и липидов, определяемое по параметру ИВО, связано с меньшим повреждением миокарда по ЭКГ-индексу некроза и параметру ИПМлж.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка миокардиального повреждения при ИМ представляет собой актуальную задачу современной кардиологии, как и изучение ее детерминантов. Ишемия, некроз и последующая воспалительная реакция в зоне некроза и окружающем миокарде являются драйверами морфологических изменений, длительность которых не ограничивается периодом ОИМ. Уменьшение зоны некроза при эффективной реваскуляризации привело к уменьшению доли пациентов со сниженной функцией укорочения волокон миокарда и соответственно низкой ФВ. Поэтому возрастает частота ДД как фенотипа морфологических

последствий инфаркта, что и подтверждается нашим исследованием. Амплитудные параметры подвижности фиброзного кольца митрального клапана в течение сердечного цикла хорошо воспроизводимы, нетрудоемки в получении, некритичны к качеству изображения. На их основе предлагаются индексы миокардиальной функции, эффективность которых еще предстоит оценить, хотя использованный в нашей работе ИПМлж, предложенный С. Теї 1995 г. [24], нельзя отнести к малоисследованным параметрам [13].

В нашей работе показана корреляция ИПМлж с параметрами систолической дисфункции, связанной с увеличением КДР ЛЖ и КСР ЛЖ и уменьшением МКсист, а также с параметрами ДД ЛЖ, протекающей с уменьшением  $E_m$  в периоде псевдонормализации – с увеличением волны  $E$  и ростом отношения  $E/E_m$ . Именно эти корреляции, определяемые на всех трех этапах обследования пациентов, перенесших ИМ, подтверждают универсальность фазового параметра ИПМлж. Причины увеличения ИПМлж при ДД ЛЖ объясняются увеличением фазы изоволюмического расслабления вследствие снижения скорости расслабления в раннюю диастолу. При систолической дисфункции наблюдается увеличение фазы изоволюмического сокращения и укорочение периода изгнания, что также приводит к увеличению ИПМлж.

Цель нашего исследования – изучение влияния ожирения и факторов, продуцируемых жировой тканью (адипокинов), на размеры постинфарктного повреждения миокарда и его функцию. Здесь мы натолкнулись на феномен более значительного миокардиального повреждения у пациентов с низкой массой тела и малой пропорцией жировой ткани. Эти данные значительно противоречат классическим представлениям об участии ожирения в атерогенезе, полученным в крупномасштабных популяционных исследованиях у пациентов без перенесенного ИМ. Действительно, следует признать, что хорошо доказан вклад ожирения в патогенез АГ, дислипидемии, инсулинорезистентности, причем каждый из них, в свою очередь, способствует атеросклеротическому процессу в артериальной стенке и ремоделированию миокарда. Концепция метаболического синдрома объединяет и объясняет патогенетические взаимосвязи, определяя ожирение как центральный феномен и драйвер сердечно-сосудистых и в более широком смысле – неинфекционных заболеваний.

Очевидно, что парадокс ожирения у пациентов с ОИМ – это реально существующий феномен, подтвержденный крупными проспективными и регистровыми исследованиями [8].

Многоцентровое проспективное исследование на основе базы данных Medicare охватывало ( $n=124\ 981$ ) пациентов старше 17 лет, перенесших ОИМ, и оценивало ассоциацию более высокого ИМТ с кратко- и долгосрочной выживаемостью после ОИМ [8]. Нормовесные пациенты имели самую высокую общую смертность на всех этапах наблюдения, в то время как у пациентов с ожирением смертность была наиболее низкой. Оценка других факторов и способов статистической обработки уменьшила эту



разницу, но преимущество выживания у пациентов с избыточной массой тела и ожирением сохранялось во всем диапазоне наблюдения. Пациенты с морбидным ожирением и нормовесные имели сравнимый риск смерти в течение 17-летнего наблюдения.

Вместе с тем в современных классификациях ожирения закреплён факт существования фенотипов ожирения и избыточной массы тела, которые имеют наиболее неблагоприятные метаболические последствия, что принято связывать с центральным типом ожирения, и то, что отражает использованный нами индекс висцерального ожирения. Этот параметр позволяет расчетным образом определить инсулинорезистентность и продемонстрировать связь с сердечно-сосудистыми событиями [10]. Поэтому нас интересовал не только вклад ожирения как такового в постинфарктную миокардиальную дисфункцию, но и то, с каким типом ожирения связана степень миокардиального повреждения. В работе, выполненной на 193 пациентах с ОИМ с подъемом сегмента *ST*, изучали размер некроза методом контрастной магнитно-резонансной томографии в сочетании с определением объема эпикардиальной жировой ткани. Этот объем в зависимости от частоты АГ и ИМТ обеспечивал меньший размер некроза. Более того, у пациентов с увеличенным объемом эпикардиального жира микроваскулярная коронарная дисфункция наблюдалась реже. Не выявлено взаимосвязей с ФВ ЛЖ, объемами ЛЖ, степенью поражения коронарных артерий. Кроме меньшего размера некроза, в группе с эпикардиальной жировой тканью реже наблюдались случаи снижения ФВ ЛЖ при последующем наблюдении. Таким образом, прямые признаки висцерального ожирения обладают протекторными свойствами при ИМ, что звучит еще более парадоксально, в сравнении с эффектами увеличенного ИМТ [5].

Также заслуживает внимания крупное исследование, в котором структуру и функции миокарда у пациентов, перенесших ОИМ, изучали методом оценки продольной деформации напряжения ЛЖ (глобальная продольная деформация) с целью установления параллелей с ИМТ [12]. В исследование включены 1604 пациента, подвергнутых первичному ЧКВ. Первичной конечной точкой в этом исследовании была общая смертность. Несмотря на отсутствие значительных различий в размерах очага некроза при инфаркте, пациенты с ожирением имели худшую функцию миокарда: продольная деформация напряжения ЛЖ ( $-13,7 \pm 3,8$  vs  $-15,0 \pm 4,2\%$  и  $-15,0 \pm 4,1\%$ ;  $p < 0,001$ ). Пациенты с нормальной/недостаточной массой тела имели худшую общую выживаемость ( $p = 0,04$ ) после ОИМ с подъемом сегмента *ST* во время среднего наблюдения 5,2 года. Авторы приходят к выводу, что существует обратная значительная нелинейная связь между ИМТ и смертностью от всех причин по всему диапазону ИМТ, сохраняющаяся после корректировки на возраст и пол, несмотря на более выраженное ухудшение глобальной сократительной функции ЛЖ. По крайней мере лучшая выживаемость тучных пациентов в этом исследовании не зависела от функции ЛЖ, что само по себе воспринимается как парадокс.

В нашей работе выявлена обратная зависимость воспалительной активности по концентрациям С-реактивного белка, интерлейкина-6 с индексами ожирения. Этот факт вполне может объяснять участие жировой ткани в феномене ишемии-реперфузии, поскольку каждый включенный нами в исследование пациент был подвергнут процедуре ЧКВ или получил тромболизис с хорошим клиническим эффектом. Повреждение миокарда, вызванное возобновлением коронарного кровообращения, имеет в своей основе комплексные механизмы с активацией нейтрофилов, макрофагов, каскада сигнальных молекул-интерлейкинов. Эпикардиальный жир, являясь морфологически висцеральным, имеет общую микроциркулярную сеть с миокардом, что позволяет реализовать прямой паракринный эффект на миокард путем продукции адипокинов, часть которых имеет противовоспалительный эффект, экскрецию свободных жирных кислот – как источник энергии, микро-РНК, а также миграцию клеток непосредственно в миокард [18].

Дальнейшая последовательность морфологических процессов, трансформирующих некротизированный миокард ЛЖ при ИМ, описывается также фазой воспаления, завершающегося фиброзом и ремоделированием. Например, СРБ традиционно рассматривается как острофазовый белок – маркер миокардиального повреждения при ОИМ. Данные, полученные в последнее время, демонстрируют его прямое участие в повреждении миокарда. В биоптатах при ОИМ он обнаруживается вокруг некротизированных миофибрилл. Его роль состоит в активации комплемента по классическому пути. Одновременно СРБ связывается с поврежденными клетками, степень повреждения которых не является необратимой. В то же время селективный аферез СРБ, значительно снижающий его концентрацию в крови, сопровождается уменьшением зоны некроза и увеличением ФВ ЛЖ.

G. Berton и соавт. [9] продемонстрировали значение концентрации СРБ как предиктора ХСН. В другом исследовании у 1028 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента *ST* во время госпитализации обнаружена существенная прямая корреляция пиковой концентрации тропонина с интерлейкином-6 и СРБ, а также между интерлейкином-6, СРБ, с одной стороны, и ФВ ЛЖ, предшественником натрийуретического пептида – с другой [10]. В исследовании CANTOS был включен 10 061 пациент в сроки  $\geq 30$  дней после острого ИМ и с СРБ  $> 2$  мг/л, 67% из них получили коронарную реваскуляризацию и находились на должной терапии; в исследовании изучено влияние канакинумаба – моноклонального человеческого антитела против интерлейкина-1 $\beta$  (вводили парентерально 4 раза в год) на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смерти. В течение среднего срока лечения (3,7 года) было достигнуто достоверное уменьшение первичной конечной точки на 15%, частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии уменьшилась на 17%, а потребность в реваскуляризации на 30% при достигнутом снижении СРБ на 40% при неизменном уровне липидов. CANTOS – первое крупное рандомизированное исследование, в котором через возможность снижения уровней сердечно-сосудистых осложнений и смертности у постинфарктных пациентов в виду назначения таргетного противовоспалительного препарата, была

показана самостоятельная роль воспаления, как промотора коронарных событий. [11].

Другой интересный феномен – повышенный уровень резистина у пациентов в группах с увеличенным ИПМлж (большей степенью миокардиального повреждения), а также его отрицательная корреляция с пиковой скоростью смещения кольца митрального клапана в систолу. Данные литературных источников говорят о том, что резистин специфично экспрессируется в белых адипоцитах. Он является антагонистом метаболизма глюкозы, активируемого инсулином. Он также ингибирует дифференцировку адипоцитов, обладает прямым противовоспалительным эффектом на эндотелий [19]. Его уровень в острую фазу ИМ в плазме крови возрастает, что позволяет говорить о нем как о маркере ишемии и повреждения [7]. Резистин плазмы независимо связан с риском ХСН у пожилых и тяжестью этого синдрома, позволяя прогнозировать риск осложнений [6, 25].

Таким образом, данные литературных источников подтверждают полученные нами сведения о значении уровня сывороточного резистина как маркера сердечно-сосудистого повреждения при ИМ. Наше исследование, будучи пилотным, привлекает внимание к противовоспалительному феномену как возможному объяснению меньшего повреждения миокарда у тучных пациентов с инфарктом.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лебедев Петр Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Вербовой Андрей Феликсович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Матееску Ксения Александровна** – очный аспирант кафедры терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: kseniya\_mateesku@mail.ru

**Александров Михаил Юрьевич** – главный врач ГБУ «Курганская поликлиника № 4»

**Паранина Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов Антигипертензивная лига, Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач», Ассоциация клинических фармакологов. СПб., 2017.
2. Иванова О.Ф., Лебедев П.А., Комарова М.В., Родионова В.А. и др. Эхокардиографические параметры дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в покое и при физической нагрузке // Аспирантский вестн. Поволжья. 2017. № 1–2. С. 60–66.
3. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A. et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 920–922.
4. Berton G., Cordiano R., Palmieri R., Pianca S. et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 145. P. 1094–1101.
5. Bière L., Behaghel V., Mateus V., Assuncao A. Jr. et al. Relation of quantity of subepicardial adipose tissue to infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2017. Vol. 119, N 12. P. 1972–1978.
6. Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., de Rekeneire N. et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1144–1149.
7. Chu S., Ding W., Li K., Pang Y. et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. P. 1249–1253.

## ВЫВОДЫ

1. Преобладающим типом постинфарктного ремоделирования при ОИМ с подъемом сегмента ST у пациентов, получивших эффективную реваскуляризацию, в течение первого года является ДД ЛЖ, выявляемая изолированно или в сочетании с умеренной глобальной систолической дисфункцией.

2. ИПМлж является интегральным параметром, характеризующим систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, что подтверждают корреляции ИПМлж с классическими показателями миокардиальной дисфункции.

3. Избыточная масса тела и ожирение обладают протекторными свойствами у мужчин с ИМ. Метаболически неблагоприятный тип ожирения, оцененный по ИВО, связан с инсулинорезистентностью и, что парадоксально, с меньшей выраженностью системной воспалительной реакции, меньшей степенью миокардиального повреждения.

4. Коррелятивная обратная связь ожирения с параметрами системной воспалительной реакции позволяет объяснить механизм парадокса ожирения у пациентов с ИМ через противовоспалительный эффект. Уровень сывороточного резистина прямо связан со степенью постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ.

8. Bucholz E.M., Beckman A.L., Krumholz H.A., Krumholz H.M. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: the obesity paradox // *Am. Heart J.* 2016. Vol. 172. P. 173–181.
9. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M. et al. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction // *Res. Cardiovasc. Med.* 2015. Vol. 4, N 1. Article ID e25018.
10. Han L., Fu K.L., Zhao J., Wang Z.H. et al. Visceral adiposity index score indicated the severity of coronary heart disease in Chinese adults // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6. P. 143.
11. Hassan M. CANTOS: a breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2018. Vol. 2. URL: <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2018.2>.
12. Joyce E., Hoogslag G.E., Kamperidis V., Debonnaire P. et al. Relationship between myocardial function, body mass index, and outcome after ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017. Vol. 10. Article ID e005670. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005670.
13. Kato M., Dote K., Sasaki S., Goto K. et al. Myocardial performance index for assessment of left ventricular out come in success fully rec analised anterior myocardial infarction // *Heart.* 2005. Vol. 91. P. 583–588.
14. Liu D., Qi X., Li Q., Jia W. et al. Increased complement sand high sensitivity c-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction // *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 5. P. 761–765.
15. Moller J.E., Egstrup K., Kober L., Poulsen S.H. et al. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 145. P. 147–153.
16. Moller J.E., Sondergaard E., Poulsen S.H., Egstrup K. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction // *Cardiology.* 2001. Vol. 95. P. 105–111.
17. Ritschel V.N., Seljeflot I., Arnesen H., Halvorsen S. et al. Interleukin-6 signaling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction // *Results Immunol.* 2014. Vol. 4. P. 8–13.
18. Rohrbach S., Troidl C., Hamm C., Schulz R. Ischemia and reperfusion related myocardial inflammation: a network of cell sand mediators targeting the cardiomyocyte // *IUBMB Life.* 2015. Vol. 67, N 2. P. 110–119.
19. Shuldiner A.R., Yang R., Gong D.W. Resistin, obesity and insulin resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1345–1346.
20. Stevens S.M., Farzaneh-Far R., Na B., Whooley M.A. et al. Development of an echocardiographic risk stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease. The Heart and Soul Study // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2009. Vol. 2, N 1. P. 11–20.
21. Strauss D.G., Selvester R.H. The QRS complex – a biomarker that «images» the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction // *J. Electrocardiol.* 2009. Vol. 42. P. 85–96.
22. Stumpf C., Sheriff A., Zimmermann S., Schaefauer L. et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST elevation infarction with coronary angioplasty // *Arch. Med. Sci.* 2017. Vol. 5. P. 1086–1093.
23. Szymanski P., Rezler J., Stec S., Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* 2002. Vol. 25. P. 378–383.
24. Tei C. New noninvasive index of combined systolic and diastolic ventricular function // *J. Cardiol.* 1995. Vol. 26. P. 135–136.
25. Wu X.M., Lin Y.H., Chen A., Hsu T.P. et al. Prognostic significance of adipocytokines in systolic heart failure patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 42, N 10. P. 1079–1086.

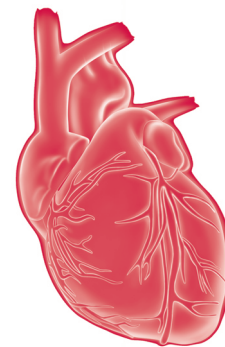
## REFERENCES

1. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical recommendations. Russian Cardiological Society, Russian Scientific Medical Society of Therapists Antihypertensive League, Organization for the Promotion of Prehospital Medicine «Outpatient Physician», Association of Clinical Pharmacologists. Saint Petersburg, 2017. (in Russian)
2. Ivanova O.F., Lebedev P.A., Komarova M.V., Rodionova V.A., et al. Echocardiographic parameters of left ventricular myocardial dysfunction in patients with hypertensive disease at rest and under physical exertion. *Aspirantskiy vestnik Privolzh'ya* [Postgraduate Student's Bulletin of the Volga Region]. 2017; (1–2): 60–6. (in Russian)
3. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010; 33: 920–2.
4. Berton G., Cordiano R., Palmieri R., Pianca S., et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J.* 2003; 145: 1094–101.
5. Bière L., Behaghel V., Mateus V., Assuncao A. Jr, et al. Relation of quantity of subepicardial adipose tissue to infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2017; 119 (12): 1972–8.
6. Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., de Rekeneire N., et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1144–9.
7. Chu S., Ding W., Li K., Pang Y., et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2008; 72: 1249–53.
8. Bucholz E.M., Beckman A.L., Krumholz H.A., Krumholz H.M. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: the obesity paradox. *Am Heart J.* 2016; 172: 173–81.
9. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M., et al. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction. *Res Cardiovasc Med.* 2015; 4 (1): e25018.
10. Han L., Fu K.L., Zhao J., Wang Z.H., et al. Visceral adiposity index score indicated the severity of coronary heart disease in Chinese adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6: 143.
11. Hassan M. CANTOS: a breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018; 2. URL: <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2018.2>.
12. Joyce E., Hoogslag G.E., Kamperidis V., Debonnaire P., et al. Relationship between myocardial function, body mass

- index, and outcome after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: e005670. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005670.
13. Kato M., Dote K., Sasaki S., Goto K., et al. Myocardial performance index for assessment of left ventricular out come in success fully rec analysed anterior myocardial infarction. *Heart*. 2005; 91: 583–8.
  14. Liu D., Qi X., Li Q., Jia W., et al. Increased complement sand high sensitivity c-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2016; 5: 761–5.
  15. Moller J.E., Egstrup K., Kober L., Poulsen S.H., et al. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003; 145: 147–53.
  16. Moller J.E., Sondergaard E., Poulsen S.H., Egstrup K. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology*. 2001; 95: 105–11.
  17. Ritschel V.N., Seljeflot I., Arnesen H., Halvorsen S., et al. Interleukin-6 signaling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Results Immunol*. 2014; 4: 8–13.
  18. Rohrbach S., Troidl C., Hamm C., Schulz R. Ischemia and reperfusion related myocardial inflammation: a network of cell sand mediators targeting the cardiomyocyte. *IUBMB Life*. 2015; 67 (2): 110–9.
  19. Shuldiner A.R., Yang R., Gong D.W. Resistin, obesity and insulin resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1345–6.
  20. Stevens S.M., Farzaneh-Far R., Na B., Whooley M.A., et al. Development of an echocardiographic risk stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease. The Heart and Soul Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2 (1): 11–20.
  21. Strauss D.G., Selvester R.H. The QRS complex – a biomarker that «images» the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction. *J Electrocardiol*. 2009; 42: 85–96.
  22. Stumpf C., Sheriff A., Zimmermann S., Schaeffner L., et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST elevation infarction with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2017; 5: 1086–93.
  23. Szymanski P., Rezler J., Stec S., Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2002; 25: 378–83.
  24. Tei C. New noninvasive index of combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*. 1995; 26: 135–6.
  25. Wu X.M., Lin Y.H., Chen A., Hsu T.P., et al. Prognostic significance of adipocytokines in systolic heart failure patients. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42 (10): 1079–86.



# Клинический случай инфекционного эндокардита в послеродовом периоде у многорожавшей женщины



Литовка К.В.<sup>1</sup>,  
 Намитокон А.М.<sup>2</sup>,  
 Хуако Г.А.<sup>2</sup>,  
 Солодилова О.Ю.<sup>2</sup>,  
 Выскубова Е.В.<sup>2</sup>,  
 Барбухатти К.О.<sup>1,2</sup>,  
 Космачева Е.Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Несмотря на значительные успехи в профилактике, инфекционный эндокардит правых отделов сердца остается одним из грозных заболеваний в раннем послеродовом периоде. Высокая смертность и сложности в принятии решения об оперативном лечении делают данное заболевание предметом дискуссий между акушерами-гинекологами, кардиологами и кардиохирургами при выборе оптимальной тактики лечения. В большинстве случаев полная санация организма достигается только после поэтапного либо одномоментного оперативного вмешательства – экстирпации матки и санации полостей сердца. В статье представлен случай успешного консервативного лечения инфекционного эндокардита правых отделов сердца у родильницы, заключающийся в устранении источника инфекции (экстирпация матки с маточными трубами) с параллельным длительным курсом многокомпонентной антибиотикотерапии.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 83–87.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13008

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018

## Ключевые слова:

инфекционный эндокардит, послеродовой сепсис

## Clinical case of infective endocarditis in the postpartum period in the pluripara woman

Litovka K.V.<sup>1</sup>, Namitokov A.M.<sup>2</sup>, Khuako G.A.<sup>2</sup>,  
 Solodilova O.Yu.<sup>2</sup>, Vyskubova E.V.<sup>2</sup>,  
 Barbukhatti K.O.<sup>1,2</sup>, Kosmacheva E.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Research Institute – prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar

Despite significant advances in prevention, infective endocarditis of the right heart is one of the most serious diseases in the early postpartum period. High mortality and difficulties in deciding on surgical treatment make this disease the subject of discussions between obstetrician-gynecologists, cardiologists and cardiac surgeons in choosing the optimal treatment tactics. In most cases, complete sanitation of the body is achieved only after a phased or one-stage surgery – ectription of the uterus and sanitation of the heart cavities. The article presents a case of successful conservative treatment of infective endocarditis of the right heart in the parturient mother, consisting in the elimination of the source of infection – extirpation of the uterus by fallopian tubes, with a parallel long course of multicomponent antibiotic therapy.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 83–7.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13008

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

infective endocarditis, postpartum sepsis

**Н**а протяжении последних 30 лет значительное внимание уделяется изучению вопросов, ассоциированных с возникновением, течением, диагностикой, лечением и профилактикой инфекционного эндокардита (ИЭ). Это связано в том числе с возросшим количеством случаев ИЭ у женщин детородного возраста после родов и аборт, особенностями клинической картины, формами, течением этого заболевания, запо-

здадой диагностикой и, как следствие, высокой летальностью [1]. Проблема инфекционного поражения внутрисердечных структур в акушерско-гинекологической практике особенно актуальна на фоне повышения рождаемости в последние годы.

Беременность сама по себе незначительно увеличивает риск развития ИЭ. Септические аборты или инфекции малого таза, связанные с внутриматочными контрацепти-

вами, могут приводить к развитию ИЭ. Иногда ИЭ может развиваться во время родов или в ранний послеродовой период. Если у женщины отмечаются предшествующие изменения клапанов, то бактериемия, связанная с амнионитом, эндометритом, тромбозом вен малого таза, или инфекции мочевых путей могут привести к эндокардиту. Наиболее частыми этиологическими агентами являются *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. aureus* и грамотрицательная флора [2].

В настоящее время акушерско-гинекологический сепсис как причина развития первичного инфекционного эндокардита с преимущественным поражением правых отделов сердца в общей структуре инфекционных поражений сердца составляет 10,8% [3–6]. В общей структуре острого хирургического сепсиса частота акушерско-гинекологической локализации составляет около 30%, а на долю сепсиса, возникшего в пуэрперальный период, отводится до 20% [7–10].

Сепсис у родильниц в основном развивается при занесении госпитальных штаммов или вследствие активации собственной патогенной или условно-патогенной микрофлоры. Принято считать, что входными воротами инфекции является обширная раневая поверхность в матке [11].

Несмотря на широкое использование антибактериальных средств, постоянное совершенствование методов диагностики и оперативного лечения, внедрение в практическое здравоохранения методов экстракорпоральной детоксикации, квантовой гемотерапии и иммунотерапии, частота гнойно-воспалительных заболеваний в общем и в акушерско-гинекологической практике в частности не имеет тенденции к снижению. При этом гнойно-септические осложнения продолжают прочно занимать одно из ведущих мест среди причин материнской смертности [4].

В 1984–2004 гг. количество заболевших ИЭ женщин увеличилось в 3 раза, а количество случаев ИЭ у женщин при акушерско-гинекологическом сепсисе, возникшего и осложнившего послеродовой период, – в 4,5 раза. При этом летальность у женщин с ИЭ пуэрперального периода остается достаточно высокой – до 21%, что, по всей видимости, связано с особенностями возникновения и течения заболевания, а также с поздней его диагностикой [8–10].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Больная Е.*, 37 лет, поступила в кардиологическое отделение ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с диагнозом «первичный инфекционный эндокардит трикуспидального клапана».

Из анамнеза известно, что за месяц до госпитализации у пациентки произошли 11 срочные роды, без патологии. На 3-и сутки, после родоразрешения были отмечены повышение температуры (максимально до 38,7 °С) с озно-

бами, боли в поясничной области, слабость, высыпания на губах *Herpes labialis*, эпизод головокружения, одышка. Проводили стационарное лечение по месту жительства. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшного полости и малого таза, а также рентгенография органов грудной клетки значимой патологии не выявили. Однако по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца выявлены дилатация правых камер сердца, объемное образование в правом желудочке (ПЖ), по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием – нижнедолевая правосторонняя пневмония, двусторонний малый гидроторакс. По результатам ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей выявлен тромбоз левого. На 6-е сутки после родов пациентка с подозрением на ИЭ трикуспидального клапана была переведена из роддома в многопрофильный стационар. На момент перевода: лихорадка до 38 °С, С-реактивный белок – 154,08 мг/л, лейкоцитоз –  $13,35 \times 10^9$  г/л, прокальцитонин – 5,71 нг/мл. Аускультативно обращал на себя внимание грубый систолический шум в четвертом межреберье слева от грудины.

Дополняя жизненный анамнез, стоит отметить, что пациентка, будучи многорожавшей, регулярно во время каждой беременности наблюдалась кардиологом. ЭхоКГ не выполняли, однако патологических шумов достоверно никогда не выслушивалось. Пациентка никогда не употребляла наркотики. Центральный венозный катетер во время родов не имплантировали.

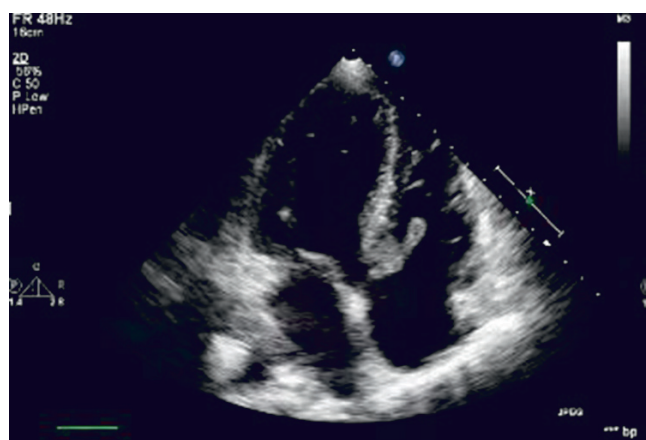
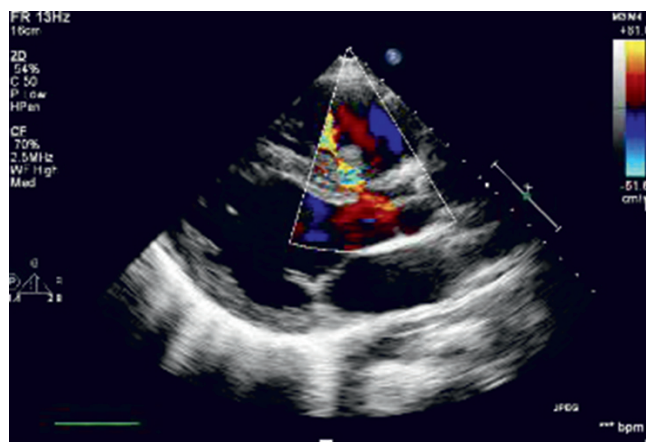
При повторном ЭхоКГ в условиях нашего стационара у пациентки диагностированы вегетации правых отделов сердца: на трикуспидальном клапане, хордальном аппарате трикуспидального клапана и на межжелудочковой перегородке (МЖП), а также дефект МЖП с лево-правым сбросом. Обращало на себя внимание истончение и выбухание МЖП в полость ПЖ в перимембранозной части с вегетацией со стороны ПЖ (см. рисунок).

Данная анатомия позволила предположить исходную врожденную аневризму МЖП в результате активного инфекционного процесса трансформировавшуюся в дефект МЖП (ДМЖП).

Проведенное выскабливание полости матки с последующим положительным ростом посевов (*Acinetobacter*), а также анамнез недавних родов позволили определить матку как наиболее вероятный первичный источник инфекции. Последующий подробный скрининг с применением УЗИ и КТ не выявил других очагов отсева инфекционного процесса.

С учетом результатов полученных посевов начата антибиотикотерапия: ванкомицин 1,0 г 2 раза в сутки.

Исходя из анамнеза заболевания, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, ЭхоКГ пациентке было показано хирургическое лечение ИЭ, но, учитывая наличие очага инфекции в виде метроэндометрита, развившегося в послеоперационном периоде у многорожавшей родильницы, на первом этапе выполнена экстирпация матки – на 10-е сутки после родов.



Результаты эхокардиографии пациентки Е.

В послеоперационном периоде проведена коррекция антибиотикотерапии, был добавлен сульцеф 4,0 г 2 раза в сутки; повторные посевы крови роста микрофлоры не выявили. Одновременно с хирургической санацией у пациентки нормализовалась температура тела, пришли в норму лабораторные показатели, в том числе острофазовые показатели.

На 10-е сутки после экстирпации матки на фоне продолжавшегося лечения на контрольном УЗИ органов малого таза у пациентки диагностирована гематома подпузырного пространства, что потребовало пункции и дренирования полости малого таза с применением активной аспирации.

Принимая во внимание возможность увеличения объема гематомы на фоне полной гепаринизации организма во время санации полостей сердца, а также удовлетворительное состояние пациентки и отсутствие признаков активного инфекционного процесса, несмотря на вегетации трикуспидального клапана, было принято решение отсрочить время второго (кардиохирургического) этапа лечения.

На 20-е сутки после экстирпации матки по УЗИ не определялось признаков значимого количества жидкости в полости малого таза, дренаж удален. Одновременно на ЭхоКГ отмечалось значительное уменьшение размеров вегетаций в полости ПЖ при сохраняющемся ДМЖП малых размеров. Ни клинических (в виде появления и нарастания одышки), ни инструментальных (нарастание давления в легочной артерии) признаков эмболии не отмечалось. Таким образом, на фоне санации первичного очага инфекции и подобранной в соответствии с посевами крови антибиотикотерапии у пациентки практически полностью исчезли вегетации правых отделов сердца. Показаний для оперативного лечения ИЭ не определено. Пациентка была переведена с улучшением в стационар по месту жительства для продолжения антибиотикотерапии под наблюдением кардиолога.

На контрольном осмотре пациентки через 2 мес по данным ЭхоКГ данных за наличие ИЭ не выявлено.

## ВЫВОДЫ

Описанный клинический случай ИЭ у роженицы практикующим врачам интересен тем, что под влиянием длительной и многокомпонентной схемы антибиотикотерапии, удаления первоисточника раневой инфекции (матки) клинически улучшилось состояние пациентки, достигнута нормализация лабораторных показателей и прежде всего произошла регрессия количественных показателей морфологических субстратов правых отделов сердца (вегетаций), что в конечном итоге послужило причиной нецелесообразности проведения хирургического лечения ИЭ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Литовка Кристина Владимировна** – ординатор 2-го года обучения кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

E-mail: likaver-p@mail.ru

**Намитокоев Алим Муратович** – заведующий кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

E-mail: namitokov.alim@gmail.com

**Хуако Гошмаф Аслановна** – кандидат медицинских наук, врач-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

E-mail: goshmaf@mail.ru

**Солодилова Ольга Юрьевна** – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

**Выскубова Елена Владимировна** – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

E-mail: kkb1@mail.ru

**Барбухатти Кирилл Олегович** – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

**Космачева Елена Дмитриевна** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

E-mail: kosmachova\_h@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

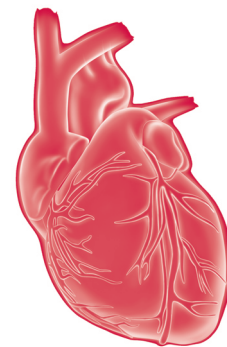
1. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит. М., 2001. 235 с.
2. Оганов Р.Г., Чазов И.Г. Болезни сердца. М., 2006. С. 1125–1126.
3. Тюрин В.П. Особенности диагностики и лечения инфекционного эндокардита // Врач. 1999. № 4. С. 8–11.
4. Репина М.А. Гнойно-септические заболевания у родильниц как причина материнской смертности // Журн. акуш. и жен. бол. 1998. № 2. С. 7–10.
5. Chandraratna P.A., Reagan R.B., Imaiwmi T. et al. Infective endocarditis cured by resection of a tricuspid valve vegetation // Ann. Intern. Med. 1978. Vol. 89, N 4. P. 517–518.
6. Jameison M.P.G., Rees P.W., Stark J., de Leval M. Tricuspid endocarditis with ventricular septal defect: Case report with surgical management // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980. Vol. 28, N 1. P. 48–50.
7. Кузник Б.И., Васильева Н.В., Цибилов П.Н. Иммуногенез, гомеостаз и специфическая резистентность организма. М., 1989. 320 с.
8. Сергеева И.В., Баскаков В.П., Шнейдер Ю.А., Сливин О.А. и др. Нестандартное лечение гинекологических больных, страдающих кардиологической патологией // Журн. акуш. и жен. бол. 1997. Т. 45, № 1. С. 92–93.
9. Chambers H.F., Miller R. T., Newman M.D. Right-sides staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy // Ann. Intern. Med. 1988. Vol. 109, N 8. P. 619–624.
10. Connors A.F., Castele R.L., Farhat N.Z., Tomaszefski I.F. Complication of right heart catheterization: a prospective autopsy // Chest. 1985. Vol. 88, N 4. P. 567–572.
11. Харевич Н.С. Соловьева Л.С., Довгялло Г.В., Баранова Л.Ф. Ранняя диагностика и лечение недостаточности кровообращения у больных бактериальным эндокардитом // Недостаточность кровообращения. Л., 1986. С. 129–134.
12. Хаитов Р.М., Поленская И.С., Алексеев Л.П. Антигены системы HLA у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Тер. арх. 1990. Т. 62, № 8. С. 70–74.

## REFERENCES

1. Tyurin V.P. Infectious endocarditis. Moscow, 2001: 235 p. (in Russian)
2. Oganov R.G., Chazov I.G. Heart diseases. Moscow. 2006: 1125–6. (in Russian)
3. Tyurin V.P. Features of diagnosis and treatment of infective endocarditis. Vrach [Physician]. 1999; (4): 8–11.
4. Repina M.A. Purulent-septic diseases in the puerperas as the cause of maternal mortality. St. Petersburg: Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 1997; (2): 7–10. (in Russian)
5. Chandraratna P.A., Reagan R.B., Imaiwmi T., et al. Infective endocarditis cured by resection of a tricuspid valve vegetation. Ann Intern Med. 1978; 89 (4): 517–8.



6. Jameison M.P.G., Rees P.W., Stark J., de Leval M. Tricuspid endocarditis with ventricular septal defect: case report with surgical management. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 28 (1): 48–50.
7. Kuznik B.I., Vasil'eva N.V., Tsibikov P.N. Immunogenesis, homeostasis and specific resistance of the body. Moscow, 1989: 320 p. (in Russian)
8. Sergeeva I.V., Baskakov V.P., Shnaider Yu.A., Slivin O.A., et al. Non-standard treatment of gynecological patients suffering from cardiac pathology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]*. 1997; 45 (1): 92–3. (in Russian)
9. Chambers H.F., Miller R. T., Newman M.D. Right-sides staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med.* 1988; 109 (8): 619–24.
10. Connors A.F., Castele R.L, Farhat N.Z., Tomashefski I.F. Complication of right heart catheterization: a prospective autopsy. *Chest.* 1985; 88 (4): 567–72.
11. Kharevich N.S., Solov'eva L.S., Dovgallo G.V., Baranova L.F. Early diagnosis and treatment of circulatory failure in patients with bacterial endocarditis. In: *Insufficiency of Blood Circulation.* Leningrad, 1986: 129–34. (in Russian)
12. Khaitov P.M., Polenskaya I.S., Alekseev L.P. Antigens of the HLA system in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 1990; 62 (8): 70–4. (in Russian)



# Пациент с гиперкалиемией: сложность коррекции и индивидуальный подход с учетом возраста и сопутствующей патологии

Шутов А.М.<sup>1</sup>,  
Ефремова Е.В.<sup>1</sup>,  
Денисов О.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

<sup>2</sup> ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»

Гиперкалиемия – жизнеугрожающее электролитное нарушение, возникающее как при хронической болезни почек, так и при сердечно-сосудистой патологии. Наличие у больного гиперкалиемии требует коррекции терапии и отмены ряда препаратов, в том числе крайне важных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Коморбидность (несколько патологических состояний у одного больного) – это особенность современной клинической картины внутренних болезней, определяющая тактику индивидуального подхода к больному. Данный клинический случай описывает больного с высокой коморбидностью и наличием гиперкалиемии. Представлена тактика ведения больного с выраженной гиперкалиемией с сохранением приема жизненно необходимых препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) при использовании ионообменной смолы.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 88–91.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13009

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## Ключевые слова:

гиперкалиемия, коморбидность, ионообменная смола

## Patient with hyperkalemia: the complexity of correction and individual approach based on age and comorbidity

Shutov A.M.<sup>1</sup>, Efremova E.V.<sup>1</sup>, Denisov O.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University

<sup>2</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

Hyperkalemia is a life-threatening electrolyte disorder that occurs both in chronic kidney disease and in cardiovascular disease. The presence of hyperkalemia in the patient requires correction of therapy and cancellation of drugs, including extremely important for cardiovascular disease's treatment. Comorbidity (multiple pathological conditions in one patient) – feature of modern internal medicine clinic, determining the tactics of individual approach to the patient. This clinical case describes a patient with high comorbidity and hyperkalemia. The tactics of comorbid patient management with pronounced hyperkalemia and preservation of vital drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors) using ion exchange resin is presented.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 88–91.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13009

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

hyperkalemia, comorbidity, ion exchange resin

**Т**актика ведения больного основывается на клинических рекомендациях. Однако в условиях высокой коморбидности (наличия нескольких патологических состояний у одного больного), столь характерной для современных клинических случаев, перед практикующим врачом встает ряд вопросов, недостаточно освещенных в клинических рекомендациях [1, 2]. Коморбидность ведет к полипрагмазии, увеличивая риск побочных эффектов медикаментозной терапии и снижая приверженность лечению [3, 4]. Наличие у больного гиперкалиемии – электролитного нарушения, приводящего к жизнеугрожающим аритмиям, требует коррекции лечения кардиологической патологии, в том числе отмены жизненно важных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепто-

ров. Перед клиницистом встает вопрос об альтернативных вариантах терапии, позволяющих учесть коморбидную патологию и соблюсти основной принцип медикаментозной терапии «не навреди».

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больной А., 77 лет, госпитализирован в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» со следующей выпиской из истории болезни: «Сахарный диабет типа 2, на терапии инсулином. Диабетическая ретинопатия OU II–III ст. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С4, А3. Диабетическая дистальная полинейропатия с сенсомоторными нарушениями. Периферическая ангиопатия нижних конечностей. Резистентная артериальная гипертензия. Гипертрофия левого желудоч-

ка. Хроническая сердечная недостаточность III стадии, III функциональный класс, с сохранной фракцией выброса. Персистирующая гиперкалиемия. Анемия легкой степени. Атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий: стенозирующий атеросклероз внутренних сонных артерий (ВСА): правая – 60%, левая – 65%. Транзиторные ишемические атаки (2013, 2014 гг.). Очень высокий сердечно-сосудистый риск».

Жалобы при поступлении на одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, сонливость, периодические боли в ногах.

Больной страдает сахарным диабетом 27 лет, в течение последнего года получает инсулинотерапию (с колебаниями  $HbA_{1c}$  от 6,2 до 7,2%), без клинически очевидных эпизодов гипогликемии. Длительное время отмечается артериальная гипертензия (АГ) с недостижением целевого уровня артериального давления (АД), несмотря на прием  $\geq 3$  антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В 2013 и в 2014 гг. перенес транзиторные ишемические атаки. В течение последних 6 лет отмечалось увеличение креатинина: в 2010 г. – 172 мкмоль/л, в 2011 г. – 163 мкмоль/л, в 2012 г. – 220 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 26 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ. На момент осмотра получает медикаментозную терапию, включающую иАПФ (лизиноприл, 40 мг/сут),  $\beta$ -адреноблокатор (небиволол, 5 мг/сут), дигидропиридиновый антагонист кальция (лерканидипин, 10 мг/сут), тиазидоподобный диуретик (индапамид, 2,5 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), аторвастатин (40 мг/сут), инсулин – 17 ЕД утром, 12 ЕД вечером.

При поступлении состояние больного средней тяжести. Сознание ясное. Температура тела – 36,6 °С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, незвучные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, частота дыхательных движений – 18/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений – 66 уд/мин, АД – 160/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Отеки до средней трети голени.

Индекс коморбидности Чарлсона – 6 баллов, индексированный по возрасту – 9 баллов.

Результаты анализа крови: гемоглобин – 100 г/л, цветовой показатель – 0,9, эритроциты –  $3,82 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8,1 \times 10^9$ /л, СОЭ – 35 мм/ч. Креатинин сыворотки крови – 220 мкмоль/л, АЛТ – 8,6 ед/л, АСТ – 18,6 ед/л, альбумин – 35,7 г/л, калий – 6,1 ммоль/л, натрий – 135 ммоль/л, кальций – 2,13 ммоль/л, фосфор – 1,7 ммоль/л, паратиреоидный гормон – 11 пмоль/л, осмоляльность – 290 мосм/л, глюкоза – 6,63 ммоль/л, ферритин – 260 мкг/л, сатурация трансферрина – 31%, протромбиновый индекс – 93,5%, активированное частичное тромбопластиновое время – 36,2 с, международное нормализованное отношение – 1,08,  $HbA_{1c}$  – 6,9%.

При повторных многократных исследованиях калий сыворотки крови – от 5,9 до 7,0 ммоль/л, нередко  $> 6,5$  ммоль/л. На электрокардиограмме признаков гиперкалиемии нет.

Допплер-эхокардиоскопия: аорта – 38 мм, створки уплотнены, левое предсердие (ЛП) –  $37 \times 53 \times 37$  мм, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 58 мм, межжелудочковая перегородка – 12 мм, задняя стенка ЛЖ – 19 мм, индекс массы миокарда ЛЖ – 225 г/м<sup>2</sup>, фракция выброса ЛЖ – 59%, диастолическая дисфункция по модели аномальной релаксации, правое предсердие (ПП) –  $47 \times 43$  мм, правый желудочек (ПЖ) – 25 мм. Склеродегенеративные изменения митрального клапана с регургитацией I степени. Заключение: гипертрофия ЛЖ с его диастолической дисфункцией.

Ультразвуковое исследование почек: правая почка типично расположена,  $94 \times 49$  мм, паренхима – 19 мм, левая почка типично расположена,  $94 \times 54$  мм, паренхима – 18 мм. В нижнем полюсе киста 50 мм. Суточная протеинурия – 1,64 г/сут.

Учитывая наличие гиперкалиемии и СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, больному были даны рекомендации по питанию, тиазидный диуретик заменен на петлевой (фуросемид, 20 мг/сут). Против большей дозы диуретика категорически возражали неврологи из-за транзиторных ишемических атак в анамнезе. Неоднократные попытки снизить дозу лизиноприла, который выводится почками, и заменить его на другой иАПФ (в частности фозиноприл) или БРА, а затем, учитывая сохраняющуюся гиперкалиемию, отменить препараты этой группы, в том числе после очных консультаций в зарубежных клиниках (США, Израиль), приводили к значительному повышению АД – до  $\geq 170/110$  мм рт.ст. На фоне увеличения дозы и постоянного приема дигидропиридинового антагониста кальция (лерканидипина) отмечалось увеличение периферических отеков. При повторных многократных исследованиях сохранялась гиперкалиемия с повышением уровня калия сыворотки крови до 6,5–7,0 ммоль/л.

Учитывая нежелательность отмены иАПФ и сохраняющуюся гиперкалиемию, больному была назначена натрий, полистиролсульфонатная катионообменная смола (на момент начала лечения препарат не был зарегистрирован в России, для его использования было получено разрешение локального этического комитета) по 2 мерные ложки, которые входят в комплект поставки препарата, ежедневно с положительной динамикой и снижением уровнем калия до нормальных значений, что позволило сохранить терапию иАПФ и замедлить дальнейшее прогрессирование хронического кардиоренального синдрома.

В дальнейшем для контроля калиемии, не отменяя иАПФ, больной получал полистиролсульфонатную катионообменную смолу в дозе по 2 мерные ложки через день. Уровень калия стабилизировался на величине 4,5–5,5 ммоль/л. При динамическом наблюдении (продолжительность приема препарата составляла 2 года), никаких побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, не наблюдалось. Уровень калия сыворотки крови не превышал 5,5 ммоль/л (как правило, 4,0–5,0 ммоль/л). АД стабилизировалось на уровне 130/80 мм рт.ст., с периодическими повышениями до 160/90 мм рт.ст. В связи с ростом креатинина до 730 мкмоль/л (СКФ – 5,6 мл/мин) через 3 года после начала постоянного приема ионообменной смолы начат программный гемодиализ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение больного при возникновении гиперкалиемии проводили согласно национальным рекомендациям «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению, 2014»: при повышении уровня калия в сыворотке >5,5 ммоль/л следует уменьшить дозу иАПФ или отменить препарат. Принимая во внимание рекомендации Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation) [5] и Национальные рекомендации Научного общества нефрологов России и Российского кардиологического общества [6–8], при гиперкалиемии следует исключить продукты, богатые калием, назначить петлевые диуретики и снизить дозу иАПФ на 50%, провести повторное исследование уровня калия в сыворотке крови через 5–7 дней. При сохранении гиперкалиемии – отменить иАПФ.

Указанные рекомендации были выполнены: больному даны рекомендации по питанию, проведена замена диуретика (что было обусловлено в том числе снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), делали неоднократные попытки снизить дозу иАПФ, заменить лизиноприл на другой препарат из группы иАПФ или БРА, а затем отменить эти препараты. Также рассматривались возможность интенсификации диуретической терапии и начало программного гемодиализа, однако увеличивать дозу диуретика было нежелательно, так как у больного в анамнезе транзиторные ишемические атаки. Раннее начало гемодиализа у пожилого больного только из-за персистирующей гиперкалиемии при отсутствии на электрокардиограмме ее признаков возможно, но это не улучшает прогноз [9].

Ионообменная смола, как правило, назначается после отмены препаратов, усугубляющих гиперкалиемию. Учитывая крайнюю нежелательность отмены иАПФ из-за хронической сердечной недостаточности и неконтролируемой АГ,

для контроля калиемии было принято решение использовать постоянный прием ионообменной смолы, не отменяя иАПФ.

Наше решение было основано на немногочисленных положительных результатах использования ионообменных смол [10–12] с целью коррекции гиперкалиемии без отмены иАПФ. В нашем случае у больного не было противопоказаний для использования препаратов ионообменной смолы, согласно предупреждениям Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) о возможном развитии серьезных желудочно-кишечных побочных эффектов (кровотечение, ишемический колит, перфорация). Использование ионообменной смолы обеспечило контроль калия в сыворотке крови без отмены иАПФ, а следовательно, контроль АГ в течение длительного времени (3 года) и отсрочило начало заместительной почечной терапии, несмотря на высокую коморбидность пациента.

В представленном случае перед клиницистами стоял выбор между риском гиперкалиемии на фоне приема высокой дозы иАПФ и ухудшением течения кардиоренального синдрома при отмене иАПФ. Полученный положительный результат лечения полистиролсульфонатной катионообменной смолой позволяет надеяться на дальнейшее изучение возможности применения ионообменной смолы при персистирующей гиперкалиемии у больных с кардиоренальным синдромом без отмены столь необходимого им иАПФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для коррекции гиперкалиемии, возникшей на фоне приема иАПФ у больного с хроническим кардиоренальным синдромом, можно использовать ионообменную смолу без отмены или снижения дозы важного для этой группы больных иАПФ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

E-mail: amshu@mail.ru

**Ефремова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

E-mail: lena\_1953@mail.ru

**Денисов Олег Николаевич** – врач-кардиолог ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»

E-mail: deon82@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

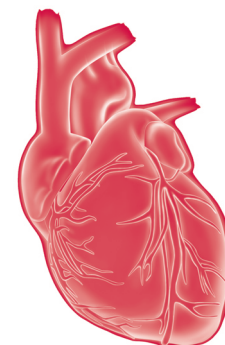
1. Uijen A.A., van de Lisdonk E.H. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years // Eur. J. Gen. Pract. 2008. Vol. 14, N 1. P. 28–32.
2. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // Ann. Fam. Med. 2012. Vol. 10, N 2. P. 142–151.
3. Passarelli M.C., Jacob-Filho W., Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause // Drugs Aging. 2005. Vol. 22, N 9. P. 767–777.
4. Золотовская И.А., Дупляков Д.В. Персонифицированный подход: в фокусе современной стратегии повышения приверженности к лечению // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. Т. 3, № 10. С. 51–58.



5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43, N 5. Suppl. 1. P. 1–290.
6. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» // *Клин. нефрология.* 2014. № 4. С. 4–26.
7. Национальные рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио- и нефропротекции» // *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 8 (112). С. 7–37.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2015. № 2. С. 63–66.
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 66, N 5. P. 884–930.
10. Pitt B., Anker S.D., Bushinsky D.A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, N 7. P. 820–828.
11. Kovesdy C.P. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. Vol. 10, N 11. P. 653–662.
12. Epstein M. Hyperkalemia: current concepts and emerging therapeutic options // *Kidney Int. Suppl.* 2016. Vol. 6. P. 1–2.

## REFERENCES

1. Uijen A.A., van de Lisdonk E.H. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J f Gen Pract.* 2008; 14 (1): 28–32.
2. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012; 10 (2): 142–51.
3. Passarelli M.C., Jacob-Filho W., Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005; 22 (9): 767–77.
4. Zolotovskaia I.A., Duplyakov D.V. The patient-specific approach: in focus of modern strategy of compliance increasing. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training].* 2016; 3 (10): 51–8. (in Russian)
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43 (5 Suppl 1): 1–290.
6. National guidelines «Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches». *Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology].* 2014; (4): 4–26. (in Russian)
7. National guidelines «Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Strategy of Cardio and Nephroprotection». *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2014; 8 (112): 7–37. (in Russian)
8. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Cardiovascular disease at kidney disease. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training].* 2015; (2): 63–6. (in Russian)
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (5): 884–930.
10. Pitt B., Anker S.D., Bushinsky D.A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* 2011; 32 (7): 820–8.
11. Kovesdy C.P. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10 (11): 653–62.
12. Epstein M. Hyperkalemia: current concepts and emerging therapeutic options. *Kidney Int Suppl.* 2016; 6: 1–2.



# Течение и исход дилатационной кардиомиопатии

Шишкова А.В.<sup>1</sup>,  
Адолина Е.В.<sup>1,2</sup>,  
Дупляков Д.В.<sup>1,2</sup>,  
Суслина Е.А.<sup>1</sup>,  
Ксенофонтова Л.В.<sup>1</sup>

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

Кардиомиопатии представляют собой группу врожденных и приобретенных заболеваний сердца с различными этиологией, клинической картиной и прогнозом. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) достаточно распространена в популяции, она может протекать латентно или с развитием внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности, аритмий. Исходы заболевания зависят от выраженности симптомов и своевременно начатого лечения. В статье представлен краткий обзор этиологии, эпидемиологии и проявлений ДКМП, а также клинический случай ДКМП у молодого пациента.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 92–96.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13010

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

**Ключевые слова:**  
кардиомиопатии,  
дилатационная  
кардиомиопатия,  
сердечная  
недостаточность

## Course and outcome of dilated cardiomyopathy

Shishkova A.V.<sup>1</sup>, Adonina E.V.<sup>1,2</sup>, Duplyakov D.V.<sup>1,2</sup>,  
Suslina E.A.<sup>1</sup>, Ksenofontova L.V.<sup>1</sup>.

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

Cardiomyopathies are a group of congenital and acquired heart diseases with different etiology, clinical and prognosis. Dilated cardiomyopathy (DCM) is quite common in the population, can progress both latently or with heart failure, arrhythmias, the development of sudden cardiac death. The outcomes of the disease depended on the severity of symptoms, regular observation and the timely treatment. The article presents a clinical case of DCM of a young patient.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 92–96.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13010

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

**Keywords:**  
cardiomyopathy,  
dilated  
cardiomyopathy,  
heart failure

**К**ардиомиопатии – заболевания со структурной и функциональной патологией миокарда, которая не может быть объяснена патологическими изменениями в коронарных артериях, клапанах сердца, врожденными пороками сердца или артериальной гипертензией. Согласно классификации Европейского общества кардиологов, выделяют гипертрофическую, дилатационную, аритмогенную, рестриктивную и неклассифицируемую кардиомиопатии, а также наследственные (генетические) и ненаследственные (негенетические) формы [1].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением полости и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) относительно нормальной толщины стенок и вариабельной степенью фиброза миокарда [2]. Дилатация и снижение сократительной функции правого желудочка (ПЖ) могут присутствовать, но их наличие необязательно для постановки диагноза [1].

Встречаемость ДКМП в популяции и частота генетически опосредованной ДКМП в настоящее время четко не установлены. Согласно современному определению и классификации КМП Американской ассоциации сердца, встречаемость ДКМП среди популяции составляет

~1:2500, и данный вид кардиомиопатии является третьей наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и первой причиной трансплантации сердца [3].

К развитию ДКМП приводят генетические, инфекционные, аутоиммунные и токсические причины; примерно в 50% случаев причинно-следственный механизм не может быть установлен (идиопатическая ДКМП). В большинстве случаев семейных форм заболевания наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. Среди генов, вовлеченных в изолированную ДКМП, – гены, кодирующие белки цито- и нуклеоскелета, митохондриальных и кальций-связывающих протеинов [4]. Встречаемость семейной ДКМП в зависимости от метода скрининга членов семей пробанда находится в пределах 25–50% [5].

К основным диагностическим критериям ДКМП относятся снижение фракции укорочения ЛЖ <25% или фракции выброса (ФВ) <45% и увеличение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ >117% (>2 стандартных отклонений или >112% скорректированного КДР по возрасту и площади поверхности тела) при условии исключения других известных причин патологии миокарда [6].

Клинические симптомы зависят от степени выраженности дисфункции ЛЖ. Большинство пациентов имеют симптомы высокого венозного давления и/или низкого сердечного выброса; в некоторых случаях первым проявлением заболевания является внезапная сердечная смерть (ВСС) или тромбоземболическое событие. ДКМП также может быть диагностирована у бессимптомных пациентов в результате семейного скрининга, встречаться изолированно или в составе врожденных заболеваний (например, среди нейромышечных заболеваний). ДКМП манифестирует в третью или четвертую декаду жизни, редко в раннем детском возрасте (среди детей частота встречаемости ~1–2:100 000) [7].

Лечение ДКМП сходно с лечением сердечной недостаточности при других заболеваниях со сниженной ФВ и должно быть направлено на облегчение симптоматики и профилактику осложнений. При развитии клинической картины ХСН прогрессирование заболевания часто неизбежно, что в некоторых случаях требует применения дополнительных немедикаментозных средств: сердечной ресинхронизирующей терапии, имплантации кардиовертера-дефибриллятора, вентрикуло- и аннулопластики, механической поддержки ЛЖ с помощью различных устройств и трансплантации сердца [8].

Мы хотим представить клинический случай течения и исхода ДКМП у молодого пациента.

*Пациент Г., 39 лет, поступил в ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» 03.11.2017 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, удушье в горизонтальном положении, купирующееся в положении сидя, учащенное неритмичное сердцебиение, общую слабость.*

Анамнез заболевания начинается с 2007 г., когда пациент впервые был госпитализирован в кардиологическое отделение с жалобами на одышку и дискомфорт давящего характера за грудиной. Ввиду подозрения на инфаркт миокарда во время госпитализации выполнена коронарография: патологии коронарных артерий не обнаружено. На эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалось увеличение размеров ЛЖ: КДР – 62 мм, конечно-систолический размер (КСР) – 48 мм, конечно-диастолический объем (КДО) – 203 мл, конечно-

систолический объем (КСО) – 108 мл, со снижением ФВ (46%), гипокинезией септальной и боковой стенок, верхушки ЛЖ. До 2016 г. чувствовал себя удовлетворительно, жалоб активно не предъявлял, у кардиолога не наблюдался, лекарственные препараты не принимал. В октябре 2016 г. отметил появление одышки при привычных физических нагрузках, 10.10.2016 был госпитализирован с симптомами декомпенсации ХСН. По данным ЭхоКГ сохранялись дилатация камер сердца, снижение ФВ до 23%, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в интрамуральном слое миокарда ЛЖ выявлен неравномерно выраженный фиброз (с преимущественным поражением 8-го сегмента) (рис. 1).

После выписки пациент в течение года наблюдался у кардиолога, получал стандартную терапию ХСН. Ухудшение состояния произошло в начале ноября 2017 г. на фоне развившегося пароксизма фибрилляции предсердий. 03.11.2017 пациент в связи со значительным нарастанием одышки вызвал бригаду скорой помощи.

Объективные данные при поступлении: рост – 190 см, масса тела – 151 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 42,0. Состояние тяжелое. Кожные покровы влажные, холодные. При аускультации выслушивались влажные хрипы в нижних отделах легких. Тоны сердца приглушены, неритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140/мин, артериальное давление (АД) – 80/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени перкуторно +5 см от края реберной дуги. Пастозность кожи голеней, стоп.

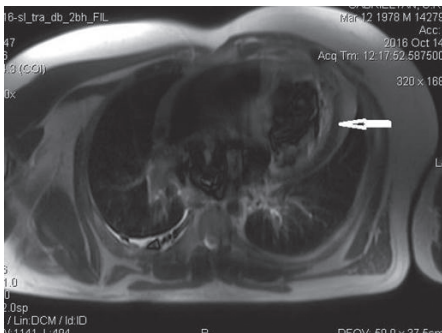
Семейный анамнез по КМП и ВСС не отягощен, связи заболевания с перенесенными инфекционными заболеваниями не отмечает. Вредных привычек не имеет. Анамнез по гипертонической болезни не отягощен.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении представлена на рис. 2.

ЭхоКГ при поступлении: КДР – 75 мм, КСР – 67 мм, КДО – 419 мл, КСО – 329 мл, ФВ по Simpson – 20%, левое предсердие – 51×70×80 мм, ПЖ – 38 мм, индекс TAPSE – 1,6 см, относительная недостаточность атрио-вентрикулярных клапанов I степени, расчетное систолическое давление в ПЖ – 47 мм рт.ст. Из лабораторных анализов: умеренное повышение уровня билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции), уровень С-реактивного белка – 13,83 мг/л, BNP – 564 пг/мл, тропонин I – 0,04 пг/мл.

На основании клинических данных выставлен диагноз: «дилатационная кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий, персистирующая тахисистолическая форма. Блокада левой ножки пучка Гиса. НИИБ, NYHA IV функционального класса. Легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Ожирение III степени (ИМТ 42,0)».

При поступлении пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получал консервативную терапию ХСН, постоянную инотропную (норадреналин) и кардиотоническую поддержку (однократная инфузия левосимендана). Острые симптомы ХСН были купированы, пациент переведен в кардиологическое отделение. На фоне лечения состояние пациента не улучшалось, пациент продолжал находиться на постоянной



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томограмма сердца от 14.10.2016: объем камер сердца увеличен, преимущественно расширены левое предсердие и желудочек, фиброз в интрамуральном слое миокарда левого желудочка (стрелка)

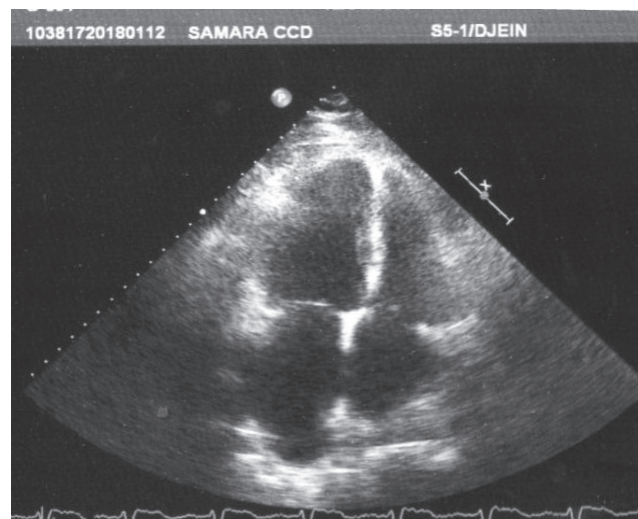
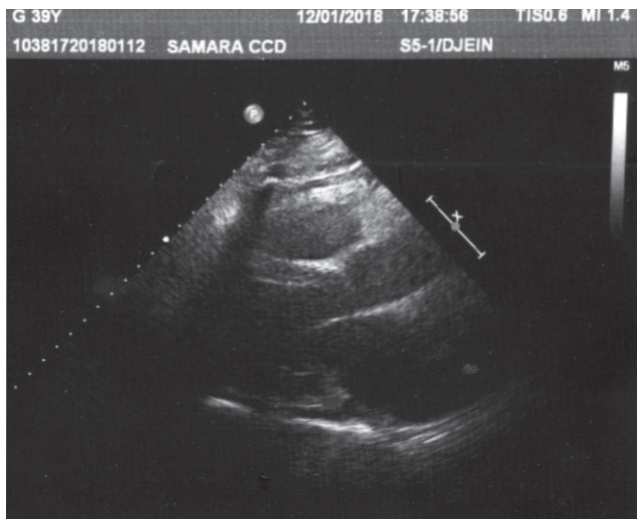
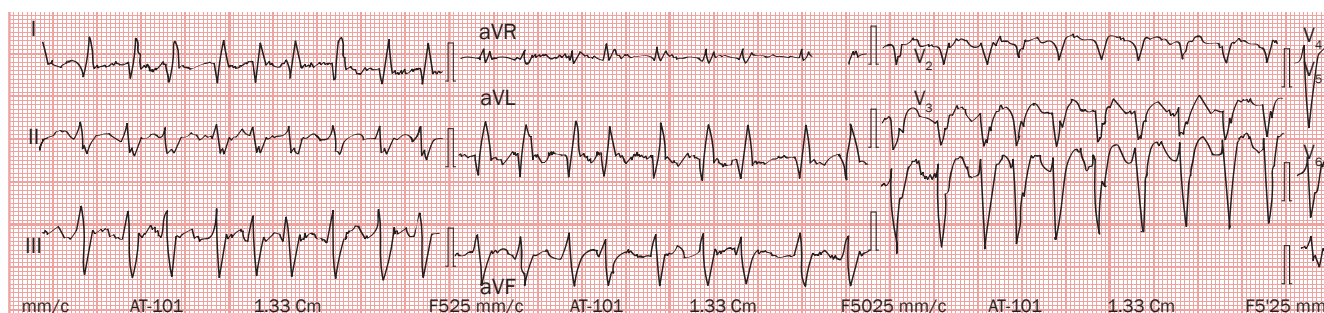


Рис. 3. Эхокардиография пациента Г. от 12.01.2018, после трансплантации сердца

инотропной поддержке норадреналином (20–30 мл/ч), сохранялись симптомы ХСН высокого функционального класса.

За время госпитализации пациент был консультирован трансплантологом о возможной трансплантации сердца и альтернативных методах лечения (учитывался факт того, что в связи с высоким ИМТ у пациента имелись сомнительные перспективы подбора донора сердца).

26.11.2017 больной был направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» для рассмотрения вопроса о трансплантации сердца. По результатам обследования принято решение о включении пациента в лист ожидания на трансплантацию сердца, и 01.12.2017 пациент был госпитализирован для оперативного лечения. 02.12.2017 выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В послеоперационном периоде отмечалась постмиокардитическая и сосудистая недостаточность, требующая инотропной поддержки. По данным контрольной эндомикардиальной биопсии острого клеточного антителоопосредованного отторжения не обнаружено, по данным коронарографии стенотического поражения артерий нет, на ЭхоКГ определялась жидкость в перикарде без тенденции к накоплению. Функция трансплантата к моменту выписки оценивалась как удовлетворительная. Проводи-

ли подбор и коррекцию доз иммуносупрессивных препаратов (с достижением целевой концентрации препарата в крови к моменту выписки), а также антибактериальную, противогрибковую, антиагрегантную, диуретическую, гастропротективную терапию с положительным эффектом. Диагноз при выписке: «ДКМП. Состояние после ортотопической трансплантации сердца от 02.12.2017». 20.12.2017 пациент был выписан, даны рекомендации по приему лекарственных препаратов (продолжить прием иммуносупрессантов – пожизненно, метилпреднизолон в течение 6 мес, ацетилсалициловой кислоты, омега-3, розувастатина, ко-тримоксазола и валганцикловира в течение 6 мес, торасемида), а также рекомендации по образу жизни и дальнейшему наблюдению.

Через 3 нед пациент был проконсультирован в ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер». Жалоб нет, привычные физические нагрузки переносит удовлетворительно. Рост – 190 см, масса тела – 140 кг, ИМТ – 38,8. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 70/мин. АД – 110/80 мм рт.ст. Над легкими везикулярное дыхание без хрипов. Периферических отеков нет. ЭхоКГ (рис. 3): КДР – 56 мм, КСР – 35 мм, КДО – 144 мл, КСО – 60 мл, ФВ по Simpson – 59%, минимальная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, расчетное систолическое давление в ПЖ – 28 мм рт.ст., расширение перикардиальных листков за боковой стенкой ЛЖ до 8 мм.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждая данный клинический случай, следует отметить, что в течение 10 лет от момента манифестации заболевания и неточно установленного диагноза «инфаркт миокарда» до проведенной трансплантации пациент был выключен из наблюдения и не получал лекарственной терапии, что, вполне вероятно, способствовало прогрессированию заболевания. Генетический анализ не проводили, диагноз был поставлен на основании исключения

возможных причин дилатации сердца, клинических данных и проведенных исследований.

ДКМП при развитии ХСН имеет тенденцию к прогрессированию с неблагоприятным прогнозом, что говорит о необходимости тщательного наблюдения за пациентами с данной патологией, а также за родственниками пробаанда при семейной форме. Генетический анализ будет полезен для диагностики и прогноза, а проводимые в настоящий момент исследования в будущем могут привести к генотип-обоснованной терапии.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шишкова Анна Викторовна** – врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»  
E-mail: ann\_shishkova\_lec@mail.ru

**Адонина Елена Вячеславовна** – кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: duplyakov@yahoo.com

**Суслина Евгения Анатольевна** – заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

**Ксенофонтова Любовь Васильевна** – врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

## ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology. Working Group on Myocardial and Pericardial Disease // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 270–276.
2. McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies // Circ. Res. 2017. Vol. 121. P. 722–730.
3. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C. et al. American Heart Association. Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups. Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 1807–1816.
4. McNally E.M., Golbus J.R., Puckelwartz M.J. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy // J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123. P. 19–26.
5. Petretta M., Pirozzi F., Sasso L., Paglia A. et al. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 108. P. 1171–1176.
6. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., Schwartz K. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20. P. 93–102.
7. Wilkinson J.D. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years // Heart Fail. Clin. 2010. Vol. 6. P. 401–413.
8. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Дилатационная кардиомиопатия: дифференциальная диагностика, подходы к терапии, хирургическое лечение // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 91–103.

## REFERENCES

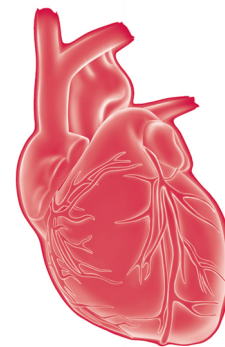
1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology. Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur Heart J. 2008; 29: 270–6.
2. McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. Circ Res. 2017; 121: 722–30.
3. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., et al. American Heart Association. Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups. Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart

- Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807–16.
4. McNally E.M., Golbus J.R., Puckelwartz M.J. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013; 123: 19–26.
  5. Petretta M., Pirozzi F., Sasso L., Paglia A., et al. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 108: 1171–6.
  6. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., Schwartz K., et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999; 20: 93–102.
  7. Wilkinson J.D., et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010; 6: 401–13.
  8. Filippov E.V., Yakushin S.S. Dilated cardiomyopathy: differential diagnosis, approaches to therapy, surgical treatment. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2017; (2): 91–103. (in Russian)

# Основные наследственные именные синдромы в кардиологии

Гаранин А.А.,  
Дьячков В.А.,  
Березин И.И.,  
Зуева И.С.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России



В статье приводится описание 8 клинических синдромов и болезней, имеющих наследственную природу и эпонимическое название. Представлена историческая справка о возникновении эпонимических терминов, приведены данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе этих заболеваний. С позиций современной доказательной медицины рассмотрены вопросы диагностики и лечения, дифференциальной диагностики и прогноз нозологических единиц, имеющих эпонимическое наименование. На наш взгляд, использование традиционных, именных названий в клинической практике не только украшает медицинскую терминологию, подчеркивает академизм научной школы, которая ее применяет, оказывает положительное влияние в образовательном и эрудиционном аспекте, но и упрощает взаимодействие специалистов.

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 97–109.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13011

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## Ключевые слова:

эпидемиология,  
этиология,  
патогенез,  
диагностика,  
лечение, синдромы,  
кардиология

## Nominal main hereditary syndromes in cardiology

Garanin A.A., D'yachkov V.A., Berezin I.I.,  
Zueva I.S.

Samara State Medical University

The article provides a description of the 8 clinical syndromes and diseases with hereditary nature and eponymously name. The historical reference of origin of eponymic terms is presented, data on epidemiology, etiology and pathogenesis of these diseases are given. From the standpoint of modern evidence-based medicine, the issues of diagnosis and treatment, differential diagnosis and prognosis of nosological units with an eponymous name are considered. In our opinion, the use of traditional names in clinical practice not only adorns the medical terminology, emphasizes the academism of the scientific school, which uses it, has a positive impact on the educational and erudite aspect, but also simplifies the interaction of specialists.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 97–109.**

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13011

Received: 15.07.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

epidemiology,  
etiology,  
pathogenesis,  
diagnosis,  
treatment,  
syndromes,  
cardiology

Эпонимами в науке именуются термины, названные по имени автора, впервые представившего их описание. В России существует значительное количество научно-педагогических школ, которым свойственно классическое толкование медицинских терминов [1]. Несмотря на попытки унифицировать современную клинко-морфологическую номенклатуру, многие именные заболевания прочно заняли свое место в МКБ-10, вошли в перечень OMIM (англ. Online Mendelian Inheritance in Man – интернет-вариант базы данных «Менделевское наследование у человека») и широко используются в повседневной врачебной практике.

Достижения медицинской науки позволяют констатировать абсолютный и относительный рост числа наследственных болезней. Существует несколько объективных причин этого явления: значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих инфекционных и алиментарных заболеваний; совершенствование методов диагностики; возрастающее загрязнение

окружающей среды мутагенными агентами; успехи молекулярной биологии, позволившей установить генетическую природу ряда серьезных состояний, ранее не связываемых с аномалиями генома; увеличение средней продолжительности жизни человека. Значительное место в ряду наследственных болезней занимает повреждение сердечно-сосудистой системы (ССС). При встрече с пациентом, имеющим жалобы в связи с врожденным поражением сердца и сосудов, врач-кардиолог может столкнуться с рядом трудностей при выявлении природы заболевания, вызвавшего патологический процесс. В этой связи врачу важно владеть познаниями о том перечне наследственной патологии, которая может встретиться в его клинической практике.

В статье нашли свое отражение болезни, имеющие доказанную генетическую природу и включенные в базу OMIM: заболевания, в патоморфологическом субстрате которых превалирует поражение ССС, а кардиоваскулярные проявления преобладают в клинической картине.

В статью не включались нозологические единицы, имеющие полифенотипические проявления (синдромы Карпентера, Лойса–Дитца, Опица и др.), поскольку они должны интересовать прежде всего медицинских генетиков. Исключены также редкие болезни (в России это патология с частотой <math><10:100\ 000</math> населения), представленные в перечне орфанных заболеваний на сайте Минздрава России от 16.11.2017 (синдромы Тимоти, Романо–Уорда, Ленегра и др.), в связи с их низкой распространенностью в популяции.

## БОТАЛЛОВА ПРОТОКА НЕЗАРАЩЕНИЕ

**Синоним:** открытый артериальный проток.

**МКБ-10:** Q25.0; **OMIM:** 607411.

**Определение.** Врожденный порок сердца (ВПС), характеризующийся незаращением сосуда между легочной артерией (ЛА) и аортой (боталлов проток) в течение 8 нед после рождения. Боталлов проток функционирует во внутриутробном периоде, но его незаращение у новорожденных приводит к нарушениям гемодинамики.

**Историческая справка.** Первые представления о фетальном кровообращении и анатомическое описание открытого артериального протока (ОАП) были даны Галеном (130–200). В 1583 г. итальянский врач и анатом Leonardo Botallo (1519–1588) повторно обнаружил и описал ОАП, а в 1895 г. Базельская спецификация присвоила этому сосуду его имя. Первую в мире успешную операцию по закрытию ОАП выполнил хирург R. Gross в 1938 г. Первая успешная операция в нашей стране была выполнена А.Н. Бакулевым в 1948 г.

**Эпидемиология.** ОАП наблюдают в общей популяции у доношенных новорожденных с частотой 0,06–0,3%. Согласно клиническим данным, ОАП выявляется в 5–34% случаев, а по патологоанатомическим – в 3–9,8% случаев среди всех ВПС. Изолированный ОАП среди всех ВПС составляет 10–24% [2]. Соотношение детей мужского и женского пола – 1:2.

**Этиология и патогенез.** Функционирующий в течение нескольких недель ОАП у недоношенных детей, как правило, является признаком морфофункциональной незрелости ССС [3]. Основные антенатальные факторы, способствующие функционированию ОАП, – недоношенность, пренатальное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), энзапростала во время родов, отсутствие профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС). В постнатальном периоде причинами ОАП могут быть асфиксия при рождении, РДС, применение сурфактанта, пневмоторакс, анемия, избыточная инфузионная терапия, фототерапия [4]. Вероятность продолжительного функционирования ОАП тем больше, чем меньше гестационный возраст ребенка, его масса тела и чем тяжелее его состояние. При массе тела, равной 1500–2000 г, к достижению возраста доношенности ОАП сохраняется у 7% детей, при массе тела от 1000 до 1500 г – у 21% и <math><1000</math> г – у 42% новорожденных [3]. У недоношенных детей с массой тела <math><1200</math> г, требующих интенсивной терапии, проток остается открытым в 85% случаев.

ОАП после рождения закрывается под влиянием кислорода. Однако при гипоксии или гипероксии в крови увеличивается количество активных кислородных радикалов, стимулирующих накопление в легких простагландина E, который расслабляет мышцы артериального протока, и он остается открытым. Из-за разницы давления в аорте и ЛА развивается сброс крови из большого круга кровообращения в малый (МКК). Из-за меньшей растяжимости миокарда у незрелых детей резко повышается конечное диастолическое давление в левых отделах сердца. Возрастает легочное венозное давление, что вызывает застой в легких и легочную гипертензию (ЛГ). Отсюда, чем меньше гестационный возраст ребенка, тем быстрее у него возникает сердечная недостаточность (СН), но тем ниже у него градиент давления между ЛА и аортой и меньше величина лево-правого шунта. При широком артериальном протоке во время диастолы через него осуществляется ретроградный ток в аорте и мозговых сосудах, что может, с одной стороны, приводить к ишемии мозга и внутримозговым кровоизлияниям, а с другой – снижать перфузионное давление и кровоток в тканях [2].

**Диагностика. Клиническая картина:** быстрая утомляемость, одышка, бледность кожи и видимых слизистых оболочек; систоло-диастолическое дрожание над областью сердца, максимально выраженное во втором межреберье слева от грудины; верхушечный толчок смещается вниз и влево, усилен, разлитой; смещение границы относительной сердечной тупости влево за счет гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) в четвертом межреберье, расширения ствола ЛА; грубый, «машинный», непрерывный систоло-диастолический шум с максимальным выслушиванием во втором межреберье слева от грудины (над ЛА), проводящийся в межлопаточное пространство и на сосуды шеи; акцент и раздвоение II тона на ЛА. Систолическое артериальное давление (АД) нормальное или умеренно повышено за счет большого систолического выброса в аорту, а диастолическое АД значительно снижено (иногда до 0), существенное увеличение пульсового давления. В терминальной стадии порока у детей старшего возраста развиваются постоянная одышка, цианоз, более выраженный на нижних конечностях, тахикардия в покое, нарушения ритма сердца, кардиомегалия, признаки систолической перегрузки и декомпенсация правых отделов сердца: гепатомегалия, отеки на нижних конечностях, пульсация яремных вен.

**Инструментальная диагностика**

1. Электрокардиограмма (ЭКГ): признаки перегрузки ЛЖ, при развитии ЛГ обоих желудочков; с уменьшением артериовенозного сброса крови более выражена гипертрофия правого желудочка (ПЖ), появляются нарушения сердечного ритма и проводимости.

2. Эхокардиограмма (ЭхоКГ): увеличение размеров полостей левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, увеличение амплитуды движения митрального клапана.

3. Рентгенограмма грудной клетки (РГ): усиление сосудистого рисунка легких, увеличение поперечника сердца за счет гипертрофии ЛЖ (кардиоторакальный индекс >math>55–60\%</math>) и сглаженность талии за счет увеличения размеров ЛП. При развитии ЛГ определяются обе-



днение периферического рисунка на фоне расширения центральных стволов (форма «обрубленного дерева»), расширение и взбухание ствола ЛА по левому контуру сердца, расширение восходящей аорты.

**Дифференциальная диагностика.** Следует проводить дифференциальный диагноз с функциональным систоло-диастолическим шумом «волчка» на сосудах шеи, вызывающим особые трудности в распознавании порока при локализации слева; в таких случаях интенсивность функционального шума меняется при перемене положения тела и при дыхании. В ряде случаев имеются определенные трудности при исключении легочной артериовенозной фистулы, аортолегочного свища, разрыва аневризмы синуса Вальсальвы, коронарной фистулы.

**Лечение.** Для коррекции гемодинамически значимого функционирующего ОАП используют консервативное ведение (ограничение объема вводимой жидкости и наблюдение), медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Метод медикаментозной облитерации с использованием НПВС (индометацина, ибупрофена, парацетамола) эффективен у новорожденных в первые 2 нед жизни. Показание к хирургической коррекции ОАП – установление порока сердца у ребенка после 6–12 мес жизни. Оптимальный для операции возраст больных – от 2 до 5 лет. При ОАП с синдромом дыхательных расстройств оптимальным возрастом для хирургического лечения является первый месяц жизни ребенка. Метод закрытия ОАП путем перевязки протока либо пересечения с ушиванием обоих концов дает хорошие результаты у 97–98% оперированных больных, особенно у детей первых лет жизни, при отсутствии развившейся ЛГ.

**Прогноз.** Узкий ОАП в целом не влияет на продолжительность жизни, но увеличивает риск инфекционного эндокардита. Средний и широкий ОАП практически никогда не закрывается самостоятельно, самопроизвольное закрытие после 3 мес происходит редко. Эффективность консервативного лечения узких ОАП достигает 90%. При ОАП летальность в течение первого года жизни составляет 20%. Синдром Эйзенменгера у детей старшего возраста наблюдают в 14% случаев, инфекционный эндокардит и эндартериит – в 9%. Аневризма протока и ее разрывы – единичные случаи. Средняя продолжительность жизни при средних ОАП – 40 лет, при широких – 25 лет. Послеоперационная летальность – 3%. После закрытия ОАП у детей реканализация обычно не наблюдается, в дальнейшем эти дети нормально развиваются. У недоношенных детей с большим ОАП отмечается формирование бронхолегочных дисплазий, некротизирующего энтероколита, патологии центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга), ретинопатии.

## БРУГАДА СИНДРОМ

**МКБ-10:** I42.8; **ОМIM:** 601144.

**Определение.** Синдром Бругада (СБ) – генетически обусловленное заболевание, причиной которого является мутация гена *SCN5A*, расположенного в плече р 3-й хромосомы. Ген кодирует биосинтез белковых субъединиц

натриевого канала кардиомиоцитов. СБ характеризуется синкопальными состояниями, блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), транзиторной элевацией *ST* в правых грудных отведениях ( $V_1$ – $V_3$ ) и риском внезапной сердечной смерти (ВСС) на фоне развития жизнеугрожающих аритмий – полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) [5].

**Историческая справка.** В 1992 г. испанские кардиологи братья Brugada Pedro (род. 1952) и Josep (род. 1958) опубликовали результаты наблюдения 8 пациентов, имевших в анамнезе синкопе и эпизоды ВСС. Особенностью у наблюдаемых пациентов было наличие БПНПГ и подъема сегмента *ST* в правых грудных отведениях на ЭКГ в покое. Во время синкопе у них регистрировались полиморфная ЖТ и ФЖ. Так впервые были описаны характерные изменения ЭКГ, позволяющие определить высокий риск возникновения желудочковых нарушений ритма у людей без органических изменений сердца.

**Эпидемиология.** По одним данным, наибольшая заболеваемость отмечается в Азии, порядка 1:700–1:800. Распространенность в Европе и США ниже: от 1:3000–1:10 000. По результатам других исследований статистических данных, накопленных в странах Юго-Восточной Азии и Дальнего Востока, было отмечено, что в данном регионе значительно распространены случаи ВСС в молодом возрасте: в год от 4–10:10 000 жителей, в том числе в Лаосе – 1 случай на 10 000 жителей; в Таиланде – 26–38 на 100 000 [6].

**Этиология и патогенез.** На сегодняшний день известны 7 генов (*SCN5A*, *GPD1-L*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *SCN1B*, *KCNE3* и *SCN3B*), ответственных за развитие СБ, вызывающих генетические мутации и приводящих к уменьшению силы входящих натриевого и кальциевого токов или увеличению силы выходящих калиевых токов. В зависимости от мутации гена выделяют 6 вариантов СБ. Доказано, что заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования в 25% семей. Клинические проявления СБ развиваются обычно в молодом возрасте (до 35–40 лет), реже наблюдаются даже в пожилом и старческом возрасте. СБ 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 и действием более высоких концентраций тестостерона [7].

**Диагностика.** Основой диагностики СБ 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 ниже) [6]. На основании характера изменений конечной части желудочкового комплекса выделяют 3 ЭКГ-типа СБ (см. таблицу).

Изменения конечной части желудочкового комплекса, характерные для СБ, могут иметь преходящий характер. В этой связи в тех случаях, когда имеющиеся записи ЭКГ не несут в себе признаков, укладываемых в диагностические критерии, но есть основание предполагать наличие СБ, целесообразно выполнить диагностические

## Электрокардиографические типы синдрома Бругада

Тип синдрома Бругада	Изменения на электрокардиограмме		
	элевация точки J	зубец T	конечная часть сегмента ST
Тип 1 (элевация по типу свода), мВ	≥2	Отрицательный	Постепенное снижение
Тип 2 (элевация по типу спинки седла), мВ	≥2	Положительный или двухфазный	Элевация ≥1
Тип 3 (элевация по типу спинки седла), мВ	≥2	Положительный	Элевация <1

провокационные лекарственные пробы с использованием блокаторов натриевых каналов, вводимых внутривенно, – аймалина или прокаинамида, позволяющих в части случаев выявить признаки этого заболевания. Фармакологические провокационные пробы должны проводиться опытным медицинским персоналом при мониторинговании ЭКГ больного с обязательной возможностью проведения реанимационных мероприятий в случае индукции опасных для жизни желудочковых аритмий под влиянием вводимых препаратов. В соответствии с измененными диагностическими критериями для постановки диагноза СБ 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 ( $V_1-V_2$ ) при расположении электродов в типичном месте или установке их во втором межреберье.

Методы молекулярно-генетической диагностики также имеют значение для выявления заболевания, однако генетические мутации у больных с СБ удается обнаружить лишь в 30% случаев, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз СБ. В случае обнаружения у больного с СБ генетической мутации проведение скрининга, направленного на ее выявление, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этого заболевания изменений ЭКГ. Проводить молекулярно-генетические исследования лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2-го и 3-го типов, при отсутствии у них клинических проявлений СБ и отягощенного семейного анамнеза по ВСС в настоящее время не рекомендовано.

**Дифференциальная диагностика.** СБ следует дифференцировать от других возможных причин синкопе, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего от эпилепсии и вазовагальных обмороков, а также от других врожденных желудочковых нарушений ритма сердца. Необходимо также отметить, что схожие с СБ изменения ЭКГ могут быть выявлены при целом ряде патологических состояний. Причинами подобных изменений ЭКГ могут быть атипичная БПНПГ, гипертрофия и аневризма ЛЖ, феномен ранней реполяризации желудочков, острый коронарный синдром, стенокардия Принцметала, острый перикардит, гемоперикард, тромбоэмболия ЛА, расслаивающая аневризма аорты, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия), гипотермия/гипертермия, аритмогенная дисплазия-кардиомиопатия ПЖ, механическая компрессия выносящего тракта ПЖ (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.

**Лечение.** На сегодняшний день единственным методом лечения ЖТ и ФЖ, а также профилактики ВСС у людей с СБ является имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (КД). Для лечения СБ не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, которые позволили бы снизить частоту развития желудочковых аритмий и ВСС. Известно, что хинидин в низкой дозе может предотвратить индукцию ЖТ и является дополнительной терапией у пациентов с разряженным КД.

**Прогноз.** Большинство пациентов с синдромом ВСС остаются бессимптомными, 20–30% испытывают синкопе и 8–12% – по крайней мере 1 эпизод асистолии (потенциально приводящий к ВСС). Факторы риска асистолии и ВСС – характерная картина ЭКГ и анамнез синкопе. Прогноз при синдроме Бругада без имплантации КД неблагоприятный – 11% пациентов погибают в молодом возрасте от ВСС. Установка КД положительно сказывается на качестве жизни пациентов.

## ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА СИНДРОМ

**Синоним:** синдром преждевременного возбуждения желудочков.

**МКБ-10:** I45.6; **ОМIM:** 194200.

**Определение.** Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (СВПУ) представляет собой сочетание ЭКГ-феномена, характеризующегося предвозбуждением желудочков сердца по дополнительному атриовентрикулярному соединению (АВС), и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ), возникающей в результате повторного входа электрического возбуждения, структурными составляющими которого являются врожденное добавочное АВС, миокард предсердий и желудочков [8].

**Историческая справка.** СВПУ описан в 1930 г. американскими кардиологами Wolff Louis (1898–1972) и White Paul (1886–1973) и британским Parkinson John (1885–1976).

**Эпидемиология.** СВПУ встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1–30 на 10 000 человек. По данным различных авторов, распространенность СВПУ в общей популяции колеблется от 0,15 до 0,25%, причем у больных с ВПС она несколько выше и составляет 0,5%.

Соотношение между мужчинами и женщинами – 3:2. В большинстве случаев клиническая манифестация СВПУ возникает в молодом возрасте (от 10 до 20 лет) и гораздо реже у лиц старшей возрастной группы.

**Этиология и патогенез.** СВПУ развивается на основе предвозбуждения с участием дополнительных проводящих структур, способных на антеградное, ретроградное проведение или их сочетание. Наличие дополнительных путей шунтирует нормальный путь проведения, поэтому возбуждение части миокарда желудочков возникает раньше, чем при нормальном проведении импульса. В зависимости от размера активированной через аномальное соединение части миокарда увеличивается степень предвозбуждения. Степень предвозбуждения также увеличивается при увеличении частоты стимуляции, введении аденозина, кальциевых и  $\beta$ -блокаторов, предсердной экстрасистолии в связи с удлинением времени проведения в АВС. Минимальным предвозбуждением отличается синдром, при котором выявляются левосторонние латеральные дополнительные АВС, особенно в сочетании с ускоренным проведением в атриовентрикулярном (АВ) узле. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ), фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) вызваны формированием круговой волны возбуждения (re-entry). Местом расположения дополнительного АВС могут быть любые участки вдоль АВ-борозды, кроме области между митральным и аортальным клапанами.

**Диагностика.** Как правило, вне приступов аритмии, у пациентов с СВПУ не наблюдается никаких клинических проявлений. По данным исследования, проведенного А.В. Ардашевым и соавт., у 22,9% больных с СВПУ приступы аритмии возникали после физического или эмоционального перенапряжения; в 3,5% случаев выявлена четкая связь с употреблением алкоголя. В большинстве случаев конкретные факторы, провоцирующие возникновение аритмии, не выявлены. Основные жалобы пациентов во время приступа АВРТ: ощущения приступообразных ритмичных сердцебиений и «замирание» в области сердца, начинавшиеся и заканчивавшиеся внезапно. Нередко клиническая картина была представлена сочетанием нескольких симптомов. Реже приступы сопровождались развитием пресинкопе и синкопе, чаще кардиалгией, ощущением нехватки воздуха [9].

Ключевым моментом диагностики является тщательный анализ ЭКГ в 12 отведениях, который уже на ранних этапах обследования больного на основании наличия у него признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ в сочетании с АВРТ позволяет диагностировать заболевание. Диагностическими ЭКГ-критериями СВПУ являются: 1) укороченный интервал P–R (<120 мс); 2) наличие признаков проведения по дополнительному АВС на фоне синусового ритма (наличие  $\Delta$ -волны); 3) сливной характер и уширение (>110–120 мс) комплекса QRS; 4) дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS изменения сегмента ST и зубца T. Тщательный анализ 12 отведений ЭКГ у пациентов с признаками предвозбуждения желудочков с высокой точностью позволяет верифицировать локализацию дополнительного АВС.

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) при СВПУ применяют для выявления латентных и скрытых дополнительных АВС, определения риска, связанного с консервативным лечением, антероградной точки Венкебаха и антероградного эффективного рефрактерного периода дополнительных АВС, обоснования метода консервативного лечения, изучения механизмов АВРТ и определения зоны тахикардии, чреспищеводное ЭФИ – с целью дифференциальной диагностики между различными пароксизмальными НЖТ.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняют при СВПУ для исключения врожденных аномалий и пороков развития сердца: синдрома соединительнотканной дисплазии, пролапса митрального клапана, дефекта межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой перегородки (ДМЖП), тетрады Фалло, наличия тромбов в камерах сердца.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз СВПУ необходимо проводить со всем спектром НЖТ, к которым относятся АВРТ, ФП и ТП, предсердные и внутрисердечные тахикардии.

**Лечение.** При гемодинамически значимой симптоматике на фоне АВРТ показана незамедлительная наружная электрическая кардиоверсия (100 Дж). Широкое распространение получил метод чреспищеводной электрокардиостимуляции, который также может использоваться для неотложного купирования АВРТ в режиме сверхчастоты (400–600/мин) и/или частой стимуляции (превышающей частоту сердечных сокращений).

Препараты и методы первой линии при лечении хорошо переносимых пароксизмов ортодромных АВРТ: проведение вагусных проб; аденозинтрифосфат внутривенно болюсом или блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда;  $\beta$ -адреноблокаторы [9]. При антидромных АВРТ и купировании ФП при СВПУ целесообразно назначать антиаритмические препараты Ia, Ic и III классов (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, этацин, пропафенон, кордарон, нибентан).

Постоянная антиаритмическая терапия у больных с СВПУ проводится препаратами Ic класса (флекаинид и пропафенон), показавших наибольшую эффективность. Благодаря стремительному развитию методов катетерной абляции в лечении НЖТ в настоящее время проведение постоянной антиаритмической терапии показано только тем пациентам с АВРТ, которые отказываются от проведения радиочастотной абляции (РЧА). В большинстве случаев первичная эффективность РЧА при СВПУ составляет 95%. Повторные сеансы РЧА, как правило, позволяют достичь показателей абсолютной эффективности при лечении этого заболевания.

**Прогноз.** У пациентов с бессимптомным течением СВПУ прогноз благоприятный. Динамическое наблюдение требуется только лицам, имеющим отягощенный семейный анамнез в отношении внезапной смерти и профессиональные показания (спортсменам, летчикам и др.). При наличии жалоб или жизнеугрожающих аритмий необходимо провести полный комплекс диагностического обследования для выбора оптимального метода лечения.

## КЛЕРКА–ЛЕВИ–КРИСТЕСКО СИНДРОМ

**Синонимы:** синдром изолированного укорочения интервала  $P-Q$ , синдром предвозбуждения желудочков, синдром Лауна–Ганонга–Левине.

**МКБ-10:** I45.6; **ОМIM:** 108950.

**Определение.** Синдром Клерка–Левы–Кристеско (CLC) – это разновидность СВПУ, наблюдается при проведении возбуждения по пучку Джеймса, соединяющему правое предсердие (ПП) и нижнюю часть АВ-узла или верхнюю часть пучка Гиса.

**Историческая справка.** Синдром CLC как сочетание у больного короткого интервала  $P-Q$ , нормального комплекса  $QRS$  и приступов НЖТ в 1938 г. впервые описали французские кардиологи А. Clerck, R. Levy и румынский врач С. Cristesco. В 1952 г. американские кардиолог В. Lown и физиологи W. Ganong, S. Levine исследовали синдром более подробно и выявили взаимосвязь между короткого интервала  $P-Q$  с НЖТ [10].

**Эпидемиология.** Во взрослой популяции имеются противоречивые данные о распространенности короткого интервала  $P-Q$ , который наблюдается у 0,2–4% здоровых людей и отмечается преимущественно у мужчин среднего возраста при отсутствии органических заболеваний сердца [11]. При ретроспективном анализе 5000 ЭКГ 2012 г. выявлено, что распространенность укороченного  $P-Q$  сегодня составляет 6,9% общей популяции населения, а в возрастной группе до 18 лет встречаемость укороченного  $P-Q$  составляет 10,8% [12]. Частота встречаемости феномена CLC у детей составляет 0,1–35,7%. По данным Л.М. Макарова (2006), частота встречаемости данного феномена зависит от возраста и наиболее часто регистрируется у детей первого года жизни – в 35,7% случаев, значительно реже наблюдается у подростков – всего в 0,1–0,4% случаев.

**Этиология и патогенез.** Синдром CLC является врожденным заболеванием. Возможно, его появление связано с вредным влиянием на проводящие пути сердца плода во время беременности. Медико-генетические исследования семей больных с синдромом CLC показали, что наследование дополнительных проводящих путей происходит по аутосомно-доминантному типу.

При синдроме CLC импульс либо проходит в обход АВ-узла по одному из дополнительных проводящих путей – пучку Джеймса, соединяющему ПП и нижнюю часть АВ-узла или верхнюю часть пучка Гиса, отсутствует задержка в проведении импульса по АВ-узлу, существующая в норме, что приводит к укорочению интервала  $P-Q$  либо чаще всего ускорено проведение импульса в самом АВ-соединении. Распространение возбуждения по желудочкам не нарушено, поскольку они возбуждаются хотя и раньше, но одновременно. Поэтому на ЭКГ нет деформации комплекса  $QRS$ , зубец  $T$  не изменен и нет  $\Delta$ -волны. Если импульс начинает распространяться по механизму кругового движения волны возбуждения (re-entry) с предсердия на желудочки по дополнительному пути Джеймса и обратно через АВ-узел, может возникнуть

приступ НЖТ по антидромному механизму. Ортодромный механизм характеризуется переходом импульса с предсердия на желудочки через АВ-узел, обратно через дополнительные проводящие пути.

**Диагностика.** Обычно данный синдром манифестирует в молодом возрасте спонтанно или после какого-либо заболевания. По данным В. Lown, W. Ganong, S. Levine (1952), средний возраст начала НЖТ составлял 33,5 лет, ряд авторов указывают возраст появления первых пароксизмов аритмий от 2 до 20 лет. В большинстве случаев иной патологии сердца у пациентов нет. Существует предположение о взаимосвязи синдрома предвозбуждения желудочков с дисплазией соединительной ткани [10].

Синдром CLC характеризуется укорочением интервала  $P-Q < 0,12$  с на ЭКГ, нормальной продолжительностью и формой комплекса  $QRS$ , а также наклоном к приступам НЖТ. Перечисленные ЭКГ-признаки могут носить постоянный, интермиттирующий или латентный характер (проявляться только во время приступа тахикардии). Клинически синдром характеризуется появлением приступов АВРТ, также возможны ФП, ТП и ЖТ [13].

Диагностируется синдром CLC с помощью суточного мониторирования ЭКГ. Обязательным исследованием является ЭФИ, цель которого – подтвердить наличие дополнительного проводящего пути, определить его электрофизиологические характеристики и роль в формировании тахикардии.

**Дифференциальная диагностика.** Преждевременное возбуждение желудочков – часть проявлений синдромов LGL, CLC и СВПУ. Основное отличие между ними – форма комплекса  $QRS$ , нормальная при LGL и CLC, и с расширенной нижней частью и  $\Delta$ -волной перед ним при СВПУ. Следует дифференцировать с феноменом укороченного интервала  $P-Q$  (изолированным укорочением  $P-Q$ ), при котором отсутствуют приступы НЖТ.

Короткий интервал  $P-Q$  может наблюдаться при гиповитаминозе В (болезнь бери-бери), гипертиреозе, артериальной гипертензии, активном ревматизме, инфаркте миокарда, хронической ишемической болезни сердца, повышенном тоне симпатической нервной системы и т.д.

**Лечение.** Людям с бессимптомным течением синдрома укороченного интервала  $P-Q$  лечение обычно не проводится. Исключение составляют лица, в семейном анамнезе которых были случаи ВСС, спортсмены и те, чья работа связана с опасностью для самих себя и окружающих (например, водолазы и летчики).

При появлении пароксизмов НЖТ лечение заключается в купировании приступов и их профилактике с помощью различных медикаментозных и немедикаментозных методов в зависимости от характера аритмии (орто-, антидромная тахикардия). Рефлекторные вагусные пробы наиболее эффективны при раннем применении. Препаратом первого ряда для купирования ортодромной реципрокной НЖТ считают аденозин, также используют верапамил,  $\beta$ -блокаторы, при их неэффективности – новокаиамид. При антидромной реципрокной НЖТ препаратом выбора является новокаиамид, при неэф-



фективности – амиодарон. Медикаментозную терапию (антиаритмические препараты IA, IC и III классов) также используют для профилактики пароксизмов НЖТ.

Электрическую кардиоверсию и предсердную (чрепщеводную или эндокардиальную) электрокардиостимуляцию применяют при всех формах тахикардии, которые сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики, при неэффективности медикаментозной терапии и в случаях, когда она вызывает ухудшение состояния больного.

РЧА добавочных путей в настоящее время является основным методом радикального лечения синдрома предвозбуждения желудочков. Показаниями к ее выполнению являются высокий риск ВСС (прежде всего наличие пароксизмов ФП), неэффективность или плохая переносимость медикаментозной терапии, а также нежелание больного принимать антиаритмические препараты. Эффективность РЧА высока (достигает 95%), а летальность, связанная с процедурой, не превышает 0,2%. Наиболее частыми серьезными осложнениями данного метода являются полная АВ-блокада и тампонада сердца. Рецидивы проведения по дополнительному пути возникают приблизительно в 5–8% случаев. Повторная РЧА, как правило, полностью устраняет проведение по дополнительным путям.

В настоящее время к хирургической деструкции добавочных путей прибегают только при невозможности выполнения РЧА по техническим причинам или ее безуспешности, а также при необходимости проведения операции на открытом сердце в связи с сопутствующей патологией.

**Прогноз.** Синдром СЛС относится к факторам риска ВСС. Значительно увеличивает вероятность жизнеугрожающих состояний появление ФП. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные длительному клиническому наблюдению за пациентами, начиная с детского возраста, с синдромом СЛС, поэтому неизвестен риск возникновения у них приступов тахикардии, вероятность нормализации длительности интервала P–Q или частота ВСС.

## ТАУССИГ–БИНГА СИНДРОМ

**Синонимы:** двойное отхождение сосудов от ПЖ (ДОСПЖ), транспозиция аорты и синистропозиция ЛА, двуотточный ПЖ.

**МКБ-10:** Q21.1; **ОМIM:** 217095.

**Определение.** Аномалия Тауссиг–Бинга (АТБ) – редкий сложный ВПС «синего» типа, характеризующийся наличием высокорасположенного (подлегочного) ДМЖП, отхождением аорты от ПЖ, легочного ствола от обоих желудочков [14].

**Историческая справка.** Синдром впервые был описан в 1949 г. совместно американскими кардиологом Taussig Helen (1898–1986) и хирургом Bing Richard (1909–2010). В 1950 г. M. Lev и B. Volk ввели термин «сердце Taussig–Bing». Первое сообщение о радикальной операции при аномалии Тауссиг–Бинга представлено G. Daicoff и J. Kirklin в 1967 г. [15] Kawashima и соавт. в 1971 г. была проведена хирургическая коррекция, заключающая-

ся в создании прямого внутривентрикулярного туннеля от ДМЖП к аорте. Первая операция артериального переключения выполнена A. Jatene в 1975 г. [16].

**Эпидемиология.** АТБ составляет 30% всех случаев ДОСПЖ. Согласно данным литературы, частота встречаемости этой аномалии составляет 0,5% всех ВПС. У мальчиков аномалия встречается в 2–3 раза чаще. Данный порок развития нередко ассоциируется с аномалиями аорты и коронарных артерий, субаортальным стенозом.

**Этиология и патогенез.** АТБ – это ранний эмбриональный порок сердца, формирование которого на стадии органогенеза связано с тем, что аорта, которая на 5-й неделе от момента зачатия должна повернуться против часовой стрелки и соединиться с ЛЖ, этого не делает, а остается сидеть над ПЖ целиком. В процессе эмбрионального развития артериального конуса не происходит сдвига луковички сердца к средней линии. В результате недостаточного развития луковично-желудочкового выступа одновременно образуется ДМЖП. Основные проявления порока определяются особенностями создающейся при этом гемодинамики: кровь из ПЖ поступает в аорту, а также в легочный ствол, из ЛЖ артериализованная кровь поступает преимущественно в ЛА, что приводит к гиперволемии малого круга кровообращения (МКК). Давление в ПЖ и аорте одинаковое, а в ЛЖ равно или немного меньше, чем в правом. Характерной особенностью АТБ является стойкая ЛГ, приводящая к склерозу сосудов МКК и уменьшению эффективности легочного кровотока. Насыщение крови кислородом в аорте при АТБ ниже, чем в ЛА, что приводит к гипоксемии различной степени. Диаметр ЛА при АТБ в 2–3 раза больше диаметра аорты. Таким образом, транспозиция магистральных артерий характеризуется преимущественным поступлением крови из ЛЖ в ЛА, выраженной ЛГ и гипертрофией ПЖ.

**Диагностика. Клиническая картина.** Общий цианотический комплекс, существующий с рождения: поверхностный цианоз, пальцы типа «барабанных палочек», массивная полицитемия. У детей значительное отставание в развитии. Выраженная одышка, однако без одышечно-цианотических приступов. Размеры сердца перкуторно умеренно увеличены; отмечается систолическое дрожание во втором межреберье слева от грудины и несколько ниже. При аускультации – систолический шум, акцент II тона выслушивается у левого края грудины и в подмышечной области.

**Инструментальная диагностика.** На ЭКГ наблюдаются признаки перегрузки ПЖ. При рентгенологическом исследовании обнаруживают увеличение правых отделов сердца, расширение сосудистого пучка, выпуклую форму дуги ЛА, усиление пульсации сосудов корней легких («пляска корней»), усиленный рисунок легочных сосудов. При проведении селективной ангиографии в двух проекциях определяется раннее и интенсивное контрастирование аорты, при вентрикулографии – одновременное, но более слабое контрастирование легочного ствола, расположение аорты кпереди от него, резкое расширение дуги ЛА и периферических легочных сосудов. Катетеризация сердца показывает значительно повышенное систоличе-

ское давление в ЛА и в ПЖ. Насыщение кислородом в ЛА более высокое, чем в бедренной артерии.

Для оценки обратимости ЛГ, определения тактики оперативного лечения проводится катетеризация сердца в сочетании с инвазивным мониторингом давления в ЛА и с фармакологическими пробами [14].

**Дифференциальная диагностика.** Дифференцировать АТБ следует с другими вариантами ДОСПЖ: тетрадой Фалло, ДОСПЖ типа ДМЖП, синдромом Эйзенмейгера, первичной ЛГ. ДОСПЖ типа тетрады Фалло характеризуется гиповолемией МКК и наличием веноартериального сброса. Основные способы верификации диагноза – ангиография и катетеризация полостей сердца.

**Лечение.** В настоящее время анатомическая коррекция в объеме создания туннеля между ЛЖ и ЛА и артериального переключения считается «золотым стандартом» для хирургического лечения больных с АТБ и показана пациентам с А-мальпозицией магистральных сосудов и обратимой ЛГ (снижение среднего давления в ЛА во время инвазивного мониторинга давления в ней на фоне фармакологических проб на  $\geq 10$  мм рт.ст.). При отсутствии противопоказаний операцию предпочтительно выполнять в возрасте 2–12 нед. Пациентам с D-мальпозицией магистральных сосудов и обратимой ЛГ проводят коррекцию в объеме создания туннеля между ЛЖ и аортой с его размещением между трехстворчатым клапаном и ЛА (операция Kawashima) также до 1 года. Однако значительная часть пациентов поступает в кардиохирургический стационар в более старшем возрасте. Пациентам со значительной ЛГ в качестве первого этапа хирургического лечения показано выполнение артериального (предсердного) переключения без закрытия ДМЖП в сочетании с сужением ЛА. Рекомендуются постоянная антитромботическая терапия антагонистами витамина К под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

**Прогноз.** При отсутствии своевременного лечения прогноз при АТБ неблагоприятный. ЛГ, правожелудочковая недостаточность приводят к гибели больного. Периоперационная летальность у пациентов колеблется от 7 до 14% и в большинстве случаев связана с сопутствующими аномалиями коронарных артерий.

## ТОЛОЧИНОВА–РОЖЕ СИНДРОМ

**МКБ-10:** Q21.0; **ОМIM:** 614429, 614431, 614432.

**Определение.** ВПС, характеризующийся наличием дефекта между ПЖ и ЛЖ сердца.

**Историческая справка.** Впервые в 1879 г. французским педиатром Roger Henri (1809–1891) были описаны клинические признаки незначительного ДМЖП. Отечественный хирург Н.Ф. Толочин (1840–1908) детально описал клинические признаки изолированного ДМЖП.

**Эпидемиология.** ДМЖП является одним из наиболее распространенных ВПС. Наблюдается в общей популяции у доношенных новорожденных с частотой 0,3–0,35%. В связи с высокой частотой спонтанного закрытия незначительных ДМЖП частота данного синдрома снижается, особенно у взрослого населения. Несмотря на то что

ДМЖП в большинстве случаев бывает изолированным, он может входить в состав других аномалий: тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и др. Распределение по полу практически одинаково: женский пол – 47–52%, мужской пол – 48–53%.

**Этиология и патогенез.** ДМЖП в 90% случаев наследуются полигенно-мультифакториально. В 5% случаев данный ВПС входит в состав хромосомных аномалий (синдром Дауна и др.), еще в 5% случаев является следствием мутаций единичных генов.

Во внутриутробном периоде ДМЖП не оказывает влияния на кровообращение плода, так как МКК в этот период не функционирует. Вся кровь, проходящая через легкие, имеет отношение к большому кругу кровообращения. После рождения ребенка ветви ЛА имеют достаточно толстую стенку с хорошо выраженным мышечным слоем, за счет чего создается высокое сопротивление крови, проходящей через МКК. Это приводит к формированию высокого давления в системе МКК (75–80 мм рт.ст.), что практически соответствует давлению в ЛЖ и аорте. Градиент давления между ПЖ и ЛЖ становится незначительным. Это приводит к небольшому сбросу крови в какую-либо сторону и не сопровождается появлением сердечного шума.

Приблизительно ко 2-му месяцу жизни ребенка уменьшается толщина мышечной стенки, снижается сосудистое сопротивление и давление в МКК (до 20–30 мм рт.ст.). Давление в ПЖ становится меньше, чем в ЛЖ, что приводит к сбросу крови слева направо и сопровождается появлением сердечного шума.

В дальнейшем по мере снижения давления в МКК и ПЖ градиент давления нарастает, происходит увеличение сброса крови в систолу из ЛЖ в ПЖ. Кровоток в МКК характеризуется увеличением объема поступающей в него крови, что сопровождается увеличением потока крови, поступающей в ЛП и ЛЖ. Формируется диастолическая перегрузка ЛЖ, приводящая к его гипертрофии и последующей дилатации. Когда ЛЖ перестает справляться с таким объемом крови, возникает застой сначала в ЛП, а затем и в легочных венах – развивается венозная ЛГ. Повышение давления в легочных венах ведет к увеличению давления в ЛА и развитию артериальной ЛГ.

В результате формируется перегрузка ПЖ. К венозному полнокровию в МКК добавляется спазм артерий (рефлекс Китаева), приводящий к повышению сопротивления в МКК и нагрузки, а значит, и давления в ПЖ. Стойкий спазм артерий на первом этапе приводит к развитию их фиброза, а в последующем к облитерации сосудов, что сопровождается формированием необратимой ЛГ.

Повышение давления в МКК сопровождается развитием гипертрофии и дилатации ПЖ, приводя к развитию правожелудочковой недостаточности. По мере повышения давления в ПЖ оно сначала становится таким же, как в ЛЖ (сердечный шум уменьшается), а затем появляется правый сброс (сердечный шум появляется снова) [17].

**Диагностика.** Клинические проявления данного порока в большей степени зависят от размера дефекта, объема легочного кровотока и давления в камерах сердца. При малых дефектах (<25% диаметра кольца аорты) про-

исходит незначительный сброс крови слева направо, что не сопровождается явлениями перегрузки ЛЖ и формированием ЛГ. Характерно бессимптомное течение, порок чаще всего диагностируется при физикальном обследовании, выслушивается систолический шум по левому краю грудины.

При средних по размеру дефектах (25–75% диаметра аорты) сброс крови слева направо может быть малым или средним. Это сопровождается присоединением клинической картины СН средней тяжести. При большом сбросе крови у детей может происходить снижение массы тела, появляется прекардиальная пульсация передней грудной стенки. Большой сброс крови в течение 6 мес может привести к формированию сердечного горба. Выслушивается грубый пансистолический шум, сопровождающийся сердечным дрожанием. На фоне консервативной терапии или по мере уменьшения размера дефекта с возрастом симптоматика ослабевает [18].

При больших дефектах (>75% диаметра кольца аорты) сброс крови слева направо может быть от среднего до большого, что сопровождается явлениями перегрузки ЛЖ, появляются признаки ЛГ, отмечается кардиомегалия. Клиническая картина характеризуется появлением выраженной одышки, прекардиальной пульсации. Происходит увеличение передне-заднего размера грудной клетки. Шум дефекта занимает первую треть или середину систолы.

Кроме основного систолического шума, при ДМЖП с большим сбросом крови могут выслушиваться и диастолические шумы. В ряде случаев на верхушке сердца и в третьем-четвертом межреберье слева от грудины может определяться мезодиастолический шум Кумбса, вызванный увеличенным трансмитральным кровотоком за счет поступления большого объема крови из легких в ЛП. Шум короткий, мягкого тембра, ослабевает в положении пациента лежа. На поздних стадиях порока при формировании стойкой ЛГ может появляться шум Грехема–Стилла, обусловленный развитием относительной недостаточности клапана ЛА [17].

**Инструментальная диагностика.** ЭКГ: при небольших дефектах ЭКГ нормальная либо регистрируются признаки гипертрофии ЛЖ; дефекты среднего размера, могут наблюдаться признаки гипертрофии ПЖ; при больших дефектах и выраженной ЛГ на ЭКГ регистрируются признаки гипертрофии обоих желудочков или изолированная гипертрофия ПЖ. РГ: при малых ДМЖП рентгенологическая картина грудной клетки будет в пределах нормы; при дефектах средних размеров происходит увеличение сердечной тени вниз и влево (за счет гипертрофии ЛЖ), увеличение дуги ЛА по левому контуру сердца, усиление легочного рисунка; крупные ДМЖП сопровождаются выраженным увеличением тени сердца, гипертрофией ПЖ, выбуханием тени легочного ствола и усилением легочного рисунка. ЭхоКГ является основным инструментальным методом диагностики ДМЖП. При проведении трансторакальной ЭхоКГ оценивают количество и локализацию дефектов, размер сердечных камер, систолическую и диастолическую функции желудочков, состояние клапан-

ного аппарата, давление в ЛА. При плохом доступе у пациентов юношеского и взрослого возраста необходимо использовать чреспищеводную ЭхоКГ. Оценка адекватности хирургической коррекции проводится с помощью внутриоперационной чреспищеводной и эпикардиальной ЭхоКГ. Катетеризацию сердца проводят для определения количества дефектов, их локализации, объема сброса крови, величины легочного сосудистого сопротивления, объемной перегрузки ЛЖ и ПЖ, наличия сопутствующих аномалий развития сердца. Катетеризация сердца позволяет оценить легочное артериальное сопротивление в пограничных случаях и соотношение легочного кровотока к системному (Qл/Qс) [18].

**Дифференциальную диагностику** следует проводить с пороками, сопровождающимися выраженной ЛГ: атриовентрикулярный септальный дефект, наличие общего артериального ствола, дефекта аортолегочной перегородки, отхождения магистральных сосудов от ПЖ, а также от изолированного стеноза ЛА, врожденной недостаточности митрального клапана, стеноза устья аорты.

**Лечение.** Небольшие ДМЖП имеют благоприятное естественное течение и не требуют проведения специфического лечения, за исключением антибактериальной терапии для профилактики инфекционного эндокардита при подозрении на бактериемию и предстоящих хирургических вмешательствах. При наличии дефекта средних размеров появляются признаки СН. Назначение медикаментозной терапии может отсрочить раннее хирургическое вмешательство. На первом этапе назначают дигоксин в насыщающей дозе. При выраженной симптоматике назначают фуросемид. При потребности в длительном приеме диуретиков назначают калийсберегающие препараты. Для коррекции хронической СН целесообразно назначать каптоприл с целью снижения постнагрузки.

Показания к проведению оперативного вмешательства: наличие нерестриктивного ДМЖП с застойной СН и ЛГ; небольшого ДМЖП с Qл/Qс >1,5:1,0; пролапс либо недостаточность аортального клапана; все обоюдосвязанные субартериальные дефекты; инфекционный эндокардит в анамнезе. Основной вид оперативного лечения изолированного ДМЖП – пластика дефекта биологическими или синтетическими материалами либо ушивание [18].

**Прогноз.** При крупных ДМЖП в отсутствие лечения средняя продолжительность жизни не превышает 25 лет, большая часть детей умирает, не достигнув возраста 1 года. В наши дни летальность при коррекции изолированных ДМЖП при отсутствии увеличенного легочного сосудистого сопротивления не превышает 1%. Поздняя выживаемость при сохранной функции ЛЖ высокая. При первичной коррекции множественных ДМЖП летальность увеличивается до 16% в результате развития инфаркта миокарда, атриовентрикулярных блокад, ЛГ и наличия больших остаточных ДМЖП. Физическая активность при малых дефектах и сохранной функции желудочков не ограничена. Присоединение ЛГ, перегрузка ЛЖ сопровождается снижением работоспособности.

## ФАЛЛО ТЕТРАДА

**МКБ-10:** Q21.3; **ОМIM:** 187500.

**Определение.** Тетрада Фалло (ТФ) – ВПС, характеризующийся стенозом выводного тракта ПЖ, ДМЖП, дэкстропозицией аорты и гипертрофией ПЖ. Протекает с цианозом.

**Историческая справка.** Впервые в 1888 г. французский врач Arthur Fallot (1850–1911) доложил о возможности постановки клинического диагноза при данной аномалии развития сердца. Автор дал название аномалии *la maladie bleu* («синяя болезнь»). Первая в мире успешная кардиохирургическая операция была проведена в 1944 г. американскими хирургом A. Blalock и кардиологом H. Taussig. Присоединение левой подключичной артерии к левой ЛА при помощи анастомоза «конец в конец» позволило направить кровоток из ЛЖ в МКК.

**Эпидемиология.** ТФ является одним из самых распространенных «синих» пороков сердца. Частота встречаемости у родившихся живых детей с ВПС составляет 5,5–9,7%. Наблюдается небольшое преобладание данного порока у лиц мужского пола [19].

**Этиология и патогенез.** Формирование данной аномалии происходит в результате нарушения процесса кардиогенеза на 2–8-й неделе эмбрионального развития. Развитию данного порока могут способствовать перенесенные инфекционные заболевания в I триместре беременности ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, коревая краснуха), прием некоторых лекарственных препаратов (седативные средства, гормоны, снотворные и др.), употребление наркотических средств, алкоголя, воздействие промышленных поллютантов. В ряде случаев ТФ может наблюдаться у детей с синдромами Корнелии де Ланге, Дауна.

Гемодинамические нарушения при данном пороке зависят от степени стеноза ЛА. При значительном сужении ЛА на фоне максимального обеднения легочного кровотока происходит значительный сброс крови из ПЖ в аорту через ДМЖП. Появляется выраженный цианоз («синяя» форма), усиливающийся даже при незначительной нагрузке в результате увеличения минутного объема крови, когда аорта принимает большее количество крови из ПЖ при стабильно узком легочном дренаже. В состоянии покоя степень выраженности цианоза уменьшается вследствие увеличения тока крови естественным путем. При умеренном стенозе ЛА кровоток в ней удовлетворительный. Преобладает сброс крови слева направо через ДМЖП, что способствует увеличению легочного кровотока. Однако физическая нагрузка может способствовать изменению гемодинамики, как у пациентов с выраженным стенозом ЛА в состоянии покоя. Это приводит к появлению «белой» формы порока. Таким образом, все разнообразие клинических вариантов течения ТФ находится между этими двумя противоположными гемодинамическими формами [20].

Компенсация данного ВПС обеспечивается за счет умеренной гипертрофии ПЖ вследствие чрезаортального дренажа крови, наличия естественных системно-

легочных анастомозов (ОАП, бронхиальные артерии), выраженной полицитемии.

Декомпенсация порока вызвана хронической гипоксией органов и тканей. Это приводит к развитию полиорганной недостаточности и кахексии. Полицитемия способствует развитию тромбозомболических осложнений. Возникает выраженное снижение иммунитета, присоединяются гнойно-септические осложнения вирусных и бактериальных инфекций, развивается инфекционный эндокардит.

**Диагностика.** Клинические проявления данного порока в большей степени зависят от выраженности стеноза ЛА и в меньшей – от ДМЖП. Цианоз является одним из главных клинических симптомов и проявляется к первому году жизни в виде разлитого цианоза кожных покровов и слизистых оболочек. Его интенсивность может варьировать от светло-фиолетового до темно-синего цвета. Выраженное развитие подкожных вен может придавать коже «мраморный» вид. Одышка в первые месяцы жизни возникает только при кормлении и беспокойстве, а к первому году она уже носит постоянный характер. Для ТФ характерно появление одышечно-цианотических приступов (эпизодов выраженного цианоза с нарушением дыхания, в ряде случаев сопровождающихся потерей сознания) [20]. Верхушечный толчок ослабленный, определяется в четвертом-пятом межреберье, на 1–2 см кнаружи от левой срединноключичной линии, кроме того, определяется передаточная пульсация в эпигастральной области (гипертрофия ПЖ). Сердечные тоны и шумы переменны в зависимости от анатомических вариантов порока. Как правило, I тон на верхушке несколько усилен, II тон над ЛА ослаблен. Характер шума зависит от степени сужения ЛА и размера ДМЖП. Эпицентр систолического шума располагается слева от грудины в третьем-четвертом межреберье, проводится по всей прекардиальной области, грубый, скребущий, иррадирует к средней трети левой ключицы [19].

**Инструментальная диагностика.** На ЭКГ характерным признаком ТФ является отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии ПЖ, в ряде случаев может появляться блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), признаки гипертрофии ПП. На РГ – повышенная прозрачность легочных полей за счет снижения легочного кровотока, сердце, как правило, небольших размеров и имеет характерную форму «голландского башмачка» с выраженной талией, закругленной и приподнятой над диафрагмой верхушкой. В боковой и во 2-й косой проекциях определяется гипертрофия ПЖ. При ЭхоКГ определяются высокий большой ДМЖП, расширенная аорта, пересекающая межжелудочковую перегородку (аорта-«всадница»), на уровне магистральных сосудов – сужение выходного отдела ПЖ. При доплеровском исследовании определяются аномальный кровоток через ДМЖП и увеличение скорости тока крови через клапан ЛА. Катетеризация сердца позволяет определить высокое давление в ПЖ, снижение давления в ЛА, при этом возникает значительный градиент давления между ПЖ и ЛА, зависящий от степени ее стеноза. Для определения показаний и объема оперативного вмешательства проводят



ангиокардиографию для изучения строения выходного отдела ПЖ, клапанного кольца, ЛА и ее ветвей [19].

**Дифференциальная диагностика.** При ТФ с незначительным или отсутствующим цианозом следует проводить дифференциальный диагноз с обычным ДМЖП. При наличии цианоза необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими «синими» ВПС: критическим стенозом и атрезией ЛА с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезией трикуспидального клапана. Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими аномалиями развития сердца, как общий желудочек и отхождение обоих магистральных сосудов от ПЖ [20].

**Лечение.** Консервативная терапия неоперированным пациентам назначается индивидуально, в зависимости от сопутствующей патологии. При наличии ФП, эпизодов тромбоэмболии в головной мозг или транзиторных ишемических атак назначают антикоагулянты, антиаритмические препараты. Пациентам с проявлениями СН назначают умеренные дозы диуретиков. Для снижения уровня гемоглобина и коррекции реологических свойств крови применяют кристаллоидные растворы, гирудотерапию.

Для купирования тяжелых одышечно-цианотических приступов применяют следующие схемы лечения: периферические вазоконстрикторы, обладающие  $\alpha$ -миметическим действием (мезатон) внутривенно в дозе 0,02 мг/кг для увеличения периферического сосудистого сопротивления и легочного кровотока; кетамин внутривенно в дозе 1–3 мг/кг в течение 60 с для увеличения сопротивления системных сосудов и седации ребенка; пропранолол в дозе 0,01–0,25 мг/кг внутривенно медленно для снижения частоты сердечных сокращений и снижения тонуса ПЖ. Могут применяться и другие методы купирования приступа: увеличение объема циркулирующей крови, ведущее к повышению АД и снижению право-левого сброса крови. Для коррекции ацидоза вводят натрия бикарбонат. Для профилактики гипоксических приступов пациентам назначают пропранолол.

Хирургическое лечение показано всем пациентам с ТФ. При паллиативном хирургическом лечении выполняют различные типы системно-легочного анастомоза: подключично-легочной анастомоз, анастомоз между нисходящей аортой и левой ЛА, восходящей аортой и правой ЛА. Окончательную радикальную коррекцию предпочтительно проводить начиная с 3-месячного возраста. При более сложных анатомических условиях оперативное вмешательство необходимо выполнить до исполнения ребенку 4 лет. Проводятся закрытие ДМЖП биологической (аутоперикард) или синтетической (тефлон, дакрон) заплатой, резекция элементов инфундибулярного сужения и, при необходимости, трансаннулярная пластика выводящего тракта ПЖ [19].

**Прогноз.** Средняя продолжительность жизни пациентов с ТФ составляет 12–13 лет и зависит от степени стеноза ЛА: 25% детей умирают в течение первого года жизни, 40% – к 3-м годам, 70% – к 10 годам и 95% – к 40 годам жизни. Продолжительность жизни при «бледных» формах порока несколько больше, чем при цианотической форме. Причины летального исхода у неоперированных

пациентов – тромбоэмболия сосудов головного мозга с формированием абсцессов, декомпенсация хронической СН, развитие инфекционного эндокардита. Пациенты, перенесшие коррекцию ТФ, обычно ведут активный образ жизни. Подавляющее большинство имеет проявления хронической СН.

## ЭБШТЕЙНА АНОМАЛИЯ

**МКБ-10:** Q22.5; **ОМIM:** 224700.

**Определение.** Аномалия Эбштейна (АЭ) – ВПС, обусловленный смещением в полость ПЖ створок трехстворчатого клапана, в результате чего происходит уменьшение полости ПЖ и соответственно увеличение полости ПП. Кроме того, нарушается замыкательная функция трехстворчатого клапана и возникает трикуспидальная недостаточность.

**Историческая справка.** Этот ВПС впервые описан немецким терапевтом Ebstein Wilhelm (1836–1912) в 1866 г.

**Эпидемиология.** АЭ встречается приблизительно в 1 случае на 20 000 новорожденных (0,5–1% всех ВПС). Эта аномалия представляет собой наиболее частый порок с патологией трехстворчатого клапана, составляя 40% среди всех ВПС с поражением правого атриовентрикулярного клапана. По данным D. Roberson и N. Silverman (1989), смертность среди младенцев с АЭ составляет 80 и 90% среди плодов [21].

**Этиология и патогенез.** В настоящее время доказана связь формирования порока с приемом матерью препаратов лития. Так, по данным J. Nora (1976), J. Park и соавт. (1980) и D. Radford и соавт. (1985), у женщин, принимавших в течение первых триместров беременности препараты, содержащие карбонат лития, вероятность появления детей с АЭ значительно увеличивается. Кроме того, к возникновению данного ВПС могут приводить прием других лекарственных средств, обладающих тератогенным воздействием, инфекционные заболевания беременной (скарлатина, корь, краснуха), тяжелые соматические заболевания (анемия, сахарный диабет, тиреотоксикоз). В развитии АЭ не исключается отягощенная наследственность по ВПС – наряду со спорадическими встречаются и семейные случаи аномалии. Нарушения гемодинамики связаны с сочетанием малых размеров ПЖ и створок с недостаточностью трехстворчатого клапана. Постепенно увеличиваются размеры ПП и повышается давление крови в нем. В тот момент, когда давление в ПП становится больше, чем в ЛП, появляется патологический сброс крови из ПП в левое через незарощенное овальное окно.

**Диагностика. Клиническая картина.** Больные с данным видом порока предъявляют жалобы на одышку и сердцебиение при небольшой физической нагрузке. При осмотре выявляют цианоз, часто – снижение АД, пульсацию шейных вен, увеличение размеров сердца, сердечный горб, появление которого обусловлено увеличением ПП. Кроме того, у таких больных может отмечаться изменение концевых фаланг пальцев кистей в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». Аускультативно выявляются глухие, ослабленные тоны.

Выслушивается раздвоение I тона (за счет более позднего закрытия удлиненной передней створки трехстворчатого клапана). II тон также раздвоен за счет запаздывания легочного компонента при полной БПНПГ. Раздвоение II тона практически не зависит от фаз дыхания. Аускультативно наблюдаются III и IV тоны, которые усиливаются при вдохе и демонстрируют картину 3- или 4-членного ритма (ритм «галоп»). Систолический шум максимален в точке проекции трикуспидального клапана и чуть левее по направлению к верхушке сердца (проекция смещенного клапана). Интенсивность шума не зависит от акта дыхания, так как функционально неполноценный ПЖ не способен увеличить свой выброс, как это должно происходить при форсированном вдохе в норме. Ранний диастолический шум образуется при колебательных движениях удлиненной передней створки.

**Инструментальная диагностика.** На ЭКГ обнаруживается ряд характерных признаков: регистрируются высокие пикообразные зубцы *P*, отклонение электрической оси сердца вправо, БПНПГ при отсутствии признаков гипертрофии ПЖ. Кроме того, для АЭ характерен СВПУ. При РГ в передне-задней проекции обнаруживается выраженная кардиомегалия с характерной шаровидной конфигурацией сердца. Правый кардиовазальный угол смещен вверх, что указывает на увеличение ПП. Сосудистый пучок узкий, левые отделы сердца не увеличены. ЭхоКГ показывает смещение трехстворчатого клапана в полость ПЖ, аномальное прикрепление септальной трикуспидальной створки, ДМПП, увеличение размеров ПП, выраженную трикуспидальную регургитацию и возможные сопутствующие пороки сердца. При катетеризации сердца у всех больных выявляется повышенное давление в ПП. Величины систолического давления в ПЖ и ЛА, как правило, нормальные или несколько снижены. Сократительная функция выходного отдела ПЖ понижена, что проявляется в медленном подъеме кривой давления во время фазы изометрического сокращения и медленном спуске после закрытия легочных клапанов и повышенном конечно-диастолическом давлении. Анализ газового состава крови в большинстве случаев выявляет низкие показатели насыщения крови кислородом в правых отделах сердца, большую артериовенозную разницу и артериальную гипоксемию. Наиболее информативной является правая атриография. Во всех случаях контрастируется резко расширенная полость ПП.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальную диагностику аномалии Эбштейна проводят с аритмогенной дисплазией ПЖ, а также с другими ВПС.

**Лечение.** Консервативная терапия АЭ направлена на устранение нарушений сердечного ритма и уменьшение выраженности СН. В качестве антиаритмических препаратов назначаются  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды. При СН назначаются диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Хирургическое лечение лучше проводить в подростковом возрасте: оптимальным для оперативного вмешательства является возраст 15 лет и старше. При отсутствии или небольших размерах ДМПП у детей в возрасте 2–3 мес может развиваться критическое состояние, так как не происходит разгрузки ПП путем сброса крови в ЛП; такие дети могут погибнуть от прогрессирующей СН. Чтобы избежать такого исхода, в экстренном порядке проводят искусственное расширение ДМЖП баллоном (так называемая процедура Рашкинда). Основная цель хирургического вмешательства при АЭ – восстановление запирающей функции трикуспидального клапана и одновременное устранение право-левого сброса крови через межпредсердное сообщение. При удовлетворительном исходе операции такая методика способствует нормализации гемодинамики [22]. Эта цель, как правило, достигается либо пластикой трехстворчатого клапана, либо его протезированием в условиях искусственного кровообращения. При наличии сопутствующих пороков одномоментное устранение последних является обязательным условием. При сочетании АЭ с СВПУ одномоментно выполняют операции на трикуспидальном клапане и деструкцию дополнительных путей проведения импульса [21].

**Прогноз.** Естественное течение АЭ зависит от морфологического субстрата порока. Ранняя детская смертность у пациентов с АЭ наблюдается относительно редко, основная доля больных погибает к 20–30 годам. Причинами смерти у пациентов старшего возраста, не оперированных по поводу порока, являются медленно прогрессирующая СН, а также нарушения ритма, которые могут приводить к ВСС. На первом году жизни от СН или ФЖ погибают 6,5% пациентов; к 10 годам – 33%, к 30–40 годам – 80–87%. После проведения хирургической коррекции АЭ прогноз становится благоприятным.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаранин Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: sameagle@yandex.ru

**Дьячков Владислав Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Березин Иван Игоревич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Зуева Ирина Сергеевна** – врач-кардиолог клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эпонимический справочник по синдромной патологии / под ред. А.А. Гаранина, И.Е. Поверенновой. Самара : Самарская губерния, 2015. 784 с.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016. 208 с.
3. Мровчински В., Войталик М., Мрозински Б., Сивинска А. и др. Непосредственные и отдаленные результаты артериального переключения при лечении транспозиции магистральных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2006. № 1. С. 3–7.
4. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 57–65.
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению // Анналы аритмологии. 2010. № 3. С. 16–30.
6. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Синдром Бругада // Анналы аритмологии. 2015. Т. 12, № 1. С. 38–47.
7. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Рос. кардиол. журн. 2011. № 1 (87). С. 8–25.
8. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М. : МИА, 2012. 560 с.
9. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шаваров А.А. и др. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. 2009. № 10. С. 84–94.
10. Бокерия О.Л., Канаметов Т.Н. Синдром Лауна–Ганонга–Левина // Анналы аритмологии. 2015. Т. 12, № 1. С. 47–55.
11. Макаров Л.М. Внезапная смерть у молодых спортсменов // Кардиология. 2010. № 2. С. 78–83.
12. Воробьев Л.В. Укороченный P-Q. Акценты ЭКГ диагностики // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 11. С. 152–156.
13. Олейчук Е.Д., Кручина Т.К., Васичкина Е.С. Синдром и феномен короткого интервала PQ у детей // Вестн. аритмологии. 2011. № 65. С. 58–62.
14. Vergnat M., Baruteau A.E., Houyel L., Ly M. et al. Late outcomes after arterial switch operation for Taussig-Bing anomaly // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. Vol. 149, N 4. P. 1124–1132.
15. Vergnat M., Baruteau A.E., Houyel L. Late outcomes after arterial switch operation for Taussig-Bing anomaly // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. Vol. 149, N 4. P. 1124–1130.
16. Alsoufi B. Single-stage neonatal repair of Taussig-Bing anomaly // Operat. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 19, N 4. P. 464–481.
17. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. 342 с.
18. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 358 с.
19. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца / под ред. А.Ф. Возианова. Киев: Книга плюс, 2008. 1168 с.
20. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской госмедакадемии, 2008. 388 с.
21. Бокерия Л.А., Подзолков В.П., Сабиров Б.Н. Аномалия Эбштейна. М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005. 240 с.
22. Chauvand S. Ebstein's anomaly. Surgical treatment and results // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000 Vol. 48, N 4. P. 220–223.

## REFERENCES

1. Eponymously guide for syndromic pathology. In: A.A. Garanin, I.E. Poverennova (eds). Samara: Samarskaya guberniya, 2015: 784 p. (in Russian)
2. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery-2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: NTSSSKH im. A.N. Bakuleva, 2016: 208 p. (in Russian)
3. Mrovchinski V., Vojtalik M., Mrozinski B., Sivinska A., et al. Immediate and long-term results of arterial switch in the treatment of transposition of great vessels. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery]. 2006; (1): 3–7. (in Russian)
4. Kryuchko D.S., Bajbarina E.N., Antonov A.G., Rudakova A.A. Open arterial duct in premature newborns. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Problems of Practical Pediatrics]. 2010; 5 (2): 57–65. (in Russian)
5. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment. *Annaly aritmologii* [Annals of Arrhythmology]. 2010; (3): 16–30. (in Russian)
6. Bokeriya O.L., Sergeev A.V. Brugada syndrome. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology]. 2015; 12 (1): 38–47. (in Russian)
7. Shkol'nikova M.A., Harlap M.S., Il'darova R.A. Genetically determined heart rhythm disorders. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2011; 1 (87): 8–25. (in Russian)
8. Orlov V.N. Manual of electrocardiography. Moscow: MIA, 2012: 560 p. (in Russian)
9. Ardashev A.V., Rybachenko M.S., Zhelyakov E.G., Shavarov A.A., et al. Wolf–Parkinson–White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2009; (10): 84–94. (in Russian)
10. Bokeriya O.L., Kanametov T.N. Syndrome Launa–Ganonga–Levine. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology]. 2015; 12 (1): 47–55. (in Russian)
11. Makarov L.M. Sudden death in young athletes. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2010; 2: 78–83. (in Russian)
12. Vorob'ev L.V. Shortened P-Q. Accents of ECG diagnostics. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii* [Modern High Technologies]. 2013; 11: 152–6. (in Russian)
13. Olejchuk E.D., Kruchina T.K., Vasichkina E.S. Syndrome and the phenomenon of short PQ interval in children. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 2011; (65): 58–62. (in Russian)
14. Vergnat M., Baruteau A.E., Houyel L., Ly M., et al. Late outcomes after arterial switch operation for Taussig-Bing anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149 (4): 1124–32.
15. Vergnat M., Baruteau A.E., Houyel L. Late outcomes after arterial switch operation for Taussig-Bing anomaly. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149 (4): 1124–30.
16. Alsoufi B. Single-stage neonatal repair of Taussig-Bing anomaly. *Operat Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; Vol. 19 (4): 464–81.
17. Clinical guidelines for the management of children with congenital heart disease. Moscow: NTSSH im. A.N. Bakuleva, 2014: 342 p. (in Russian)
18. Clinical practice guidelines for the management of adult patients with congenital heart defects. Moscow: NTSSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2010: 358 p. (in Russian)
19. Zin'kovskiy M.F. Congenital heart disease. In: A.F. Vozianov (ed.). Kiev: Kniga plus, 2008: 1168 p. (in Russian)
20. Prahov A.V. Neonatal cardiology. N. Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gosmedakademii, 2008: 388 p. (in Russian)
21. Bokeriya L.A., Podzolkov V.P., Sabirov B.N. Ebstein anomaly. Moscow: NTSSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2005: 240 p. (in Russian)
22. Chauvand S. Ebstein's anomaly. Surgical treatment and results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 48 (4): 220–3.

**4–6 октября 2018 г.**  
**Санкт-Петербург,**  
**Россия**  
<http://coith2018.com/>

**КОНГРЕСС «CONGRESS ON OPEN ISSUES IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS»  
СОВМЕСТНО С 9-й ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ  
И ГЕМОРЕОЛОГИИ**

**Программа конгресса**

- Тромбоз и гемостаз при раке.
- Тромбоз и гемостаз у женщин.
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии.
- Тромбоз и гемостаз при трансплантации органов и стволовых клеток.
- Тромбоз и гемостаз у пациентов с коморбидностью.
- Тромбоз и гемостаз в неврологии.
- Тромбоциты и их мониторинг.
- Артериальные тромбозы.
- Венозные тромбозомболические осложнения.
- Тромбогеморрагические синдромы (ДВС, ТТП, небактериальный тромботический эндокардит, веноокклюзивные расстройства).
- Геморрагические заболевания, кровотечения и Patient Blood Management.
- Фибринолиз, протеолиз и микрочастицы.
- Клиническая гемореология и микроциркуляция.

**5–7 октября 2018 г.**  
**Белград, Сербия**  
[http://cardiomyopathies-esc.org/?utm\\_source=Newsletters&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=NewsletterUMar8](http://cardiomyopathies-esc.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterUMar8)

**15-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
КАРДИОЛОГОВ ПО БОЛЕЗНЯМ МИОКАРДА И ПЕРИКАРДА**

**Научная программа**

- Интервенционная кардиология.
- Сердечная недостаточность.
- Интегрированное программное обеспечение для обработки изображений ССС.
- Сердечно-сосудистая генетика.
- Сердечно-сосудистая патология.
- Аритмология, электрофизиология и электрическая стимуляция сердца.
- Ревматология.
- Онкология.
- Эндокринологический путь.
- Нефрология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.

**19–20 октября 2018 г.**  
**Самара, Россия**  
[http://scardio.ru/events/7ya\\_vserossiyskaya\\_konferenciya\\_protivorechiya\\_sovremennoy\\_kardiologii\\_spornye\\_i\\_nereshennye\\_voprosy/](http://scardio.ru/events/7ya_vserossiyskaya_konferenciya_protivorechiya_sovremennoy_kardiologii_spornye_i_nereshennye_voprosy/)

**7-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:  
СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»**

**Основные темы**

- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Артериальная гипертензия.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
- Острый коронарный синдром.
- Тромбоз эмболия легочной артерии.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
- Интервенционная кардиология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.
- Детская кардиология и кардиохирургия.
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.
- Сестринское дело в кардиологии.



**6–7 декабря 2018 г.**  
**Москва, Россия**

[http://scardio.ru/events/iii\\_nacionalnyy\\_kongress\\_kardionevrologiya/](http://scardio.ru/events/iii_nacionalnyy_kongress_kardionevrologiya/)

### III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»

#### Направления научной программы

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии.
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения.
- Церебральные и кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии.
- Нарушение ритма сердца при цереброваскулярных нарушениях.
- Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология.
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов.
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений.
- Реабилитация в кардионеврологии.
- Диагностика и лечение синкопальных состояний.
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы.
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии.
- Смерть мозга – кардиологические и неврологические аспекты реанимации.

**5–8 декабря 2018 г.**  
**Дубай, ОАЭ**

<https://www.world-heart-federation.org/congress/>

### ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО КАРДИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ – 2018

#### WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY & CARDIOVASCULAR HEALTH – 2018

#### Ключевые темы

- Эпидемиология / Профилактика / Укрепление здоровья / Физическая активность / Адвокация.
- Генетика / Эпигенетика / Технические средства / Электронная система здравоохранения.
- Гипертензия / Ожирение / Дислипидемия / Диабет и нарушения обмена веществ.
- Сердечная недостаточность / Функция левого желудочка / Миокардиальная перикардиальная патология / Болезнь Шагаса.
- Аритмия.
- Клапанный порок / Ревмокардит / Легочное кровообращение / Операции на клапанах сердца.
- Ишемия / Ишемическая болезнь сердца / Коронарная ангиопластика / Острый коронарный синдром.
- Инсульт / Периферическое кровообращение / Некоронарные вмешательства / Аортоартериит.
- Визуализация сердца.
- Педиатрия / Подросток / Врожденные пороки сердца.
- Женщины и заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Специалисты по лечебному делу.

**17–19 июня 2019 г.**  
**Рим, Италия**

[https://cardiologists.insightconferences.com/?utm\\_source=researchbib](https://cardiologists.insightconferences.com/?utm_source=researchbib)

### 31-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ 31<sup>ST</sup> ANNUAL CARDIOLOGISTS CONFERENCE

#### Основные темы

- Кардиология.
- Клиническая кардиология.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Женщины и заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Гипертензия.
- Электрокардиография.
- Кардиохирургия.
- Диабет и сердце.
- Кардиоонкология.
- Кардиология в педиатрии и гериатрии.

- Интервенционная кардиология.
- Ядерная кардиология.
- Спортивная кардиология.
- Кардиологический уход.
- Регенерация сердца.
- Клинические случаи в кардиологии.
- Устройства / Сердечная ресинхронизирующая терапия / Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор / Хирургия.
- Обучение и образование врачей-кардиологов.

# Правила для авторов

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

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

Статья, направленная в редакцию, должна иметь **сопроводительное письмо**, которое подается отдельным файлом.

**Сопроводительное письмо (журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)**

*Название статьи:*

*Авторы (полностью имя, отчество, фамилия):*

*Автор, ответственный за переписку с редактором:*

*ФИО (полностью):*

*Подробный адрес:*

*Телефон/факс:*

*E-mail:*

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

*Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах. Все содержание данной работы известно всем соавторам, и они выразили свое согласие на ее публикацию.*

*При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами, автор(-ы) согласен(-ны) бесплатно передать авторское право издателю, допускающее публикацию и распространение материалов во всех доступных формах и сферах эксплуатации без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации).*

*В то же время автор(-ы) подтверждает(-ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было, ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав. В случае одобрения статьи автор(-ы) согласен(-ны) на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются. Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.*

*Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».*

*Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.*

*Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.*

*Дата/Подпись (с расшифровкой)*

■ **Рецензирование.** Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвер-

гаться экспертной оценке не менее чем двух независимых рецензентов, а также главного редактора или его заместителя. После получения положительной рецензии статьи, принятые к публикации, могут редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

■ **Статья после рецензирования.** Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо прислать отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены ваши исправления или комментарии.

■ Каждая статья при подаче проходит проверку на **антиплагиат**. Любые статьи, содержание которых частично или полностью совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться. Не копируйте абзацы из других источников.

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

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

■ **На титульной странице** указываются:

- название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи.
- Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):
  - ФИО (расшифровать полностью);
  - ученая степень, звание;
  - место работы, должность;
  - полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
  - контактный номер телефона;
  - e-mail.

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

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) на русском и английском языках, включающее цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. В статье на русском и английском языках должны быть

указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

- **Оригинальная статья** должна включать следующие разделы.

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

*Основная часть:*  
цель исследования.

*Материал и методы:* постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).

*Результаты:* описание полученных данных.

*Обсуждение.*

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

- **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в форматах tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.
- **Таблицы** должны быть сделаны в формате Word и содержать только необходимые данные: обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.
- При описании лекарственных препаратов указываются **международное непатентованное наименование (МНН)** и тщательно выверенные дозировки.
- Библиографические ссылки (**список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи.
- В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы: электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы, в обзорной статье – не более 50 источников литературы.
- Цитируемые источники должны быть опубликованы преимущественно в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных,

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

*Приводим образцы библиографических списков.*

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

*Журнал*

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

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

*Книга*

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

*Материалы конгресса*

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

*Диссертация*

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

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

*Журнал*

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

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

*Книга*

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

*Материалы конгресса*

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations



of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii" [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

#### Диссертация

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

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

- **Конфликт интересов, источники финансирования.** Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).
- **Благодарности.** Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.
- **Статьи, оформленные не по данным правилам,** к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.
- **Плата за публикации рукописей не взимается.**

## ПРАВИЛА ПОДАЧИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае (основные правила для авторов представлены выше). Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов и т.д.

#### Как я могу подать статью?

Статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты: [duplyakov@yahoo.com](mailto:duplyakov@yahoo.com).

#### Используйте правильный формат

При подаче сообщений о клинических случаях необходимо использовать формат Word. Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New

Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4–6 печатных страниц.

#### Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получено ли согласие пациента?

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение», если в тексте указаны полное ФИО, паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.), необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет).

#### Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

- Фамилия автора для переписки и дата подачи, например: «Иванов\_Сентябрь\_2018.doc».
- Название случая. Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».
- Резюме (до 150 слов).
- Обоснование. Почему вы считаете, что этот случай важен? Почему вы написали о нем?
- Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес; делайте акцент на обучающих моментах, которые можно взять на вооружение другим специалистам.
- Презентация случая. Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.
- Исследования. Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.
- Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).
- Дифференциальный диагноз. Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как установлен окончательный диагноз.
- Лечение (медикаментозное и немедикаментозное).
- Исход и последующее наблюдение. Если есть возможность, всегда включайте данные последующего наблюдения; это предоставит читателю четкое понимание исхода. Необходимо определить период последующего наблюдения. Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.
- Обсуждение. Включите очень краткий обзор данных, а также краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно. Пришлось ли вам сделать исключение? Пришлось ли адаптировать общепринятую схему лечения к конкретной ситуации?
- Заключение. Это наиболее важная часть случая – что, на ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.
- Список литературы (не более 10 источников).

**Общие рекомендации**

Наиболее сложные проблемы, с которыми редакция сталкивается при отборе рукописей, – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Презентация и стиль неизбежно оказывают значительное влияние на восприятие описания любого клинического случая.

- Прочтите презентацию случая, который вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта друг друга яв-

ляется ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:

- необычные проявления распространенных случаев;
- неоднозначные результаты;
- неопределенности в показаниях к терапии;
- проблемы, возникающие при ведении пациентов;
- промахи.